

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - N° 333

**LES GASTRINOMES SILENCIEUX
ANTRO-DUODENaux**

**Etude anatomo-clinique,
à propos de trois observations**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 17 Septembre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Lucien FRAPPART

né le 12 Mai 1944

au CREUSOT (Saône-et-Loire)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - N°

**LES GASTRINOMES SILENCIEUX
ANTRO-DUODENaux**

**Etude anatomo-clinique,
à propos de trois observations**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 17 Septembre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Lucien FRAPPART

né le 12 Mai 1944

au CREUSOT (Saône-et-Loire)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. A. GASTRO-ENTEROLOGIE

Année 1984 - 1985

LES GASTRITIS SILENCIEUX
ANTRO-DUODENAUX

Etude anatomo-clinique,
à partir de trois observations



THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 17 Septembre 1985
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LUCIEN FRAPART

né le 12 Mai 1944

au CREUSOT (Saône-et-Loire)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président : Monsieur le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur P. PONCET, Maître-assistant

Troisième Vice-Président : Monsieur H. BONNET, Etudiant

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD, administrateur civil.

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.) :

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maître de Conférences

U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL : Mr le Professeur C. GIROD

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Mr le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : Mr le Professeur J.M. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

Observatoire de Lyon : Mr le Professeur J.H. BIGAY

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

EXAMINATEURS de la THESE

Président : Monsieur le Professeur J. FEROLDI
 U.E.R. GRANGE-BLANCHE

Assesseeurs : Monsieur le Professeur R. LAMBERT
 U.E.R. GRANGE-BLANCHE

 Monsieur le Professeur Agrégé J-L. VAUZELLE
 U.E.R. LYON-NORD

 Monsieur le Professeur Agrégé F. LESBROS
 U.E.R. GRANGE-BLANCHE

A ma Femme,

*Elle m'a permis, pas son amour, de réaliser, un à
un, mes projets.*

A ma Fille,

A ma Grand-Mère Pierrette,

A ma Grand-Mère Jeanne,

A ma Grande tante Anna,

A ma Belle-Famille,

A tous ceux qui nous ont prématurément quittés,

A tous mes Amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur J. FEROLDI

*Nous admirons sa grande expérience anatomo-pathologique.
Nous avons été sensible à l'amabilité de son accueil. Il
a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la
présidence de notre jury.*

Nous le remercions et lui exprimons toute notre gratitude.

Nous l'assurons de nos sentiments respectueux.

A NOS JUGES,

Monsieur le Professeur R. LAMBERT,

*Sa présence dans notre jury nous honore.
Nous le remercions d'être intéressé à ce travail et
d'avoir bien voulu le juger.*

Monsieur le Professeur Agrégé J-L. VAUZELLE,

Très sensible à l'accueil chaleureux qu'il nous a réservé dans son service, nous avons pu apprécier la valeur de son enseignement, ces qualités d'enseignant étant doublées par ailleurs d'immenses et profondes qualités humaines.

*Il ne nous a ménagé ni son temps, ni ses conseils.
Il nous a fait découvrir et aimer l'anatomie-pathologique,
jouant un rôle déterminant dans l'orientation de notre carrière.*

Nous le remercions de la confiance qu'il nous a toujours accordé, et de l'honneur qu'il nous fait de siéger parmi nos juges.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance sans limites.

Monsieur le Professeur F. LESBROS,

Il a accepté de juger notre travail, nous lui en sommes reconnaissant et nous le remercions.

A NOS MAITRES :

EXTERNAT DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur Agrégé J-L. VAUZELLE
Monsieur le Professeur A. TRILLAT
Monsieur le Professeur M. JAUBERT DE BEAUJEU
Monsieur le Professeur Agrégé M. BETHENOD
Monsieur le Professeur A. BERTOYE

INTERNAT DE L'HOPITAL SAINT-JOSEPH

Monsieur le Docteur R. LYONNET - Maternité
Monsieur le Docteur J. GONNET - Maternité
Monsieur le Docteur P. VERRIERE - Service Chirurgie urologique

INTERNAT DES HOPITAUX (NANCY)

Monsieur le Professeur J. BEUREY - Service de Dermatologie
Monsieur le Professeur Agrégé M. WEBER - Service de Dermatologie
Monsieur le Professeur J. RICHON - Maternité Régionale
Monsieur le Professeur M. RIBON - Maternité Régionale
Monsieur le Professeur Agrégé P. LANDES - Maternité Régionale
Monsieur le Professeur Agrégé M. SCHWEITZER - Maternité Régionale
Monsieur le Professeur G. RAUBER - Laboratoire d'Anatomie-Pathologique
C.H.U. de BRABOIS - NANCY
Monsieur le Professeur Agrégé J. FLOQUET - Laboratoire d'Anatomie-
Pathologique C.H.U. de BRABOIS
NANCY
Monsieur le Professeur Agrégé J-L. VAUZELLE - Laboratoire d'Anatomie-
Pathologique
Hôpital de la Croix-Rousse.

A NOS MAITRES :

CERTIFICAT D'ETUDES SPECIALES D'ANATOMIE-PATHOLOGIQUE HUMAINE

1° Année - Responsable : Monsieur le Professeur J. FEROLDI
- LYON -

2° et 3° Année - Responsable : Monsieur le Professeur G. RAUBER
- NANCY -

CERTIFICAT D'ETUDES SUPERIEURES D'EMBRYOLOGIE HUMAINE GENERALE

Monsieur le Professeur A. DOLLANDER

CERTIFICAT D'ETUDES SUPERIEURES D'ANATOMIE-PATHOLOGIQUE GENERALE

Monsieur le Professeur J. FEROLDI

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Nous tenons à remercier :

Monsieur le Docteur G. BERGER :

qui a bien voulu nous recevoir et nous conseiller pour la réalisation de ce travail, il nous a consacré une part importante de son temps pour nous initier aux techniques difficiles de la cytochimie et de l'immuno-cytochimie, sans son aide ce travail n'aurait pu être réalisé.

Monsieur le Professeur P. MAILLET

Monsieur le Professeur Agrégé J-L. VAUZELLE

Monsieur le Professeur Agrégé A. TETE

Madame le Docteur M-T GUILLAUD

Monsieur le Docteur J. BEURLET

Monsieur le Docteur B. CHAVENT

qui ont bien voulu nous confier leurs observations.

Monsieur le Professeur R. LAMBERT

Monsieur le Docteur A. CHAYVIALLE

qui nous ont permis de réaliser, en nous fournissant le sérum antigastrique C 7 D de l'Unité U 45 de l'INSERM, la caractérisation immunologique de nos trois observations.

Monsieur le Docteur L-M. PATRICOT

Monsieur le Docteur B. FONTANIERE

qui nous ont permis de réaliser notre étude ultrastructurale.

Mademoiselle Ch. BEREZIAT

qui a bien voulu dactylographier cette thèse.

P L A N

INTRODUCTION

1ère PARTIE : RAPPEL.

- 1° LA GASTRINE.
- 2° METHODES D'ETUDE DES CELLULES A GASTRINE.
- 3° LES CELLULES A GASTRINE.
- 4° APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE.
 - a) Pathologie tumorale.
 - b) Pathologie non tumorale.

2ème PARTIE : NOS TROIS OBSERVATIONS.

- 1° OBSERVATION N° 1.
- 2° OBSERVATION N° 2.
- 3° OBSERVATION N° 3.

3ème PARTIE : COMMENTAIRES SUR NOS TROIS CAS D'ORDRE SYNTHETIQUE.

- 1° REVUE DE LA LITTERATURE : Gastrinomes silencieux antroduodénaux et pancréatiques.
- 2° PRINCIPAUX CARACTERES COMMUNS DES GASTRINOMES SILENCIEUX.
- 3° COMPARAISON AVEC LES CARACTERES DES GASTRINOMES FONCTIONNELS :
 - typiques.
 - atypiques.

4ème PARTIE : HISTOGENESE.

5ème PARTIE : PATHOGENIE.

6ème PARTIE : PERSPECTIVES OFFERTES PAR LE DEMEMBREMENT FONCTIONNEL DES CARCINOIDES.

CONCLUSIONS.

I N T R O D U C T I O N

La découverte d'un syndrome de Zollinger et Ellison (149), syndrome clinique et biologique décrit en 1955, doit classiquement faire rechercher une tumeur endocrine sécrétant un facteur ulcérogène "gastrin-like".

Des travaux récents intéressant la gastrine : GREGORY et TRACY - 1960 (53), YALOW et BERSON - 1970 (154), les cellules endocrines du tractus digestif : Symposium de WIESBADEN - 1969 (26) puis de BOLOGNE - 1973 (132), les hormones digestives : FUJITA et Coll. - 1973 (42), la production d'anti-corps antigastrine Mc GUIGAN - 1968 (79), ont effectivement prouvé que pareille tumeur élabore des polypeptides voisins ou identiques à ceux contenu dans les cellules à gastrine normales. Ces tumeurs méritent donc leur nom de gastrinomes. Les gastrinomes font partie des tumeurs du système A.P.U.D. décrit par PEARSE (100).

Le but de notre travail est de préciser, après PEARSE et Coll. - 1974 (105) qu'il existe des GASTRINOMES SILENCIEUX, c'est-à-dire dépourvus de syndrome de Zollinger et Ellison ou ne comportant que des signes batards ; ces tumeurs correspondent à une partie des néoformations habituellement dénommées CARCINOIDES ou "CARCINOID ISLET CELL TUMORS" ou NESIDIOBLASTOMES en histopathologie classique.

Après un rappel de la biologie de la gastrine et de ses incidences en pathologie (Première partie), nous exposerons nos 3 observations (Deuxième partie), nous en commenterons aussi les traits et les moyens de leur diagnostic (Troisième partie).

Enfin, nous discuterons leur histogénèse (c'est-à-dire leur rapport avec les cellules à gastrine antropyloroduodénales), avec référence aux gastrinomes pancréatiques et en nous appuyant sur nos constatations histologiques (Quatrième partie). La pathogénie sera également discutée, en particulier les raisons de leur silence clinique (Cinquième partie).

Nous pourrions ainsi envisager, à titre prospectif, les possibilités offertes par l'individualisation des GASTRINOMES SILENCIEUX dans le démembrément fonctionnel des carcinoïdes et tumeurs apparentées (Sixième partie).

- PREMIERE PARTIE -

Rappel

- I. LA GASTRINE.
- II. METHODES D'ETUDE DES CELLULES A GASTRINE.
- III. LES CELLULES A GASTRINE.
- IV. APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE.

I

LA GASTRINE

1° INTRODUCTION

Plusieurs hormones du système endocrine gastro-entéro-pancréatique sont actuellement parfaitement connues, il s'agit de la gastrine, de la sécrétine, de la cholecystokinine pancréozymine, de l'insuline et du glucagon. Ces hormones ont été analysées, synthétisées et leurs actions biologiques sont connues, VAGNE et Coll. (138) et (139). L'entérogastrone produite par la muqueuse duodénale semble correspondre au "gastric inhibitory polypeptide" de BROWN et DRYBURGH - 1971 (18).

D'autres polypeptides à action hormonale sont moins connus :

- la Motiline : polypeptide à effet vasomoteur, actif sur la motilité intestinale, caractérise la cellule enterochromaffine.
- la substance P. : polypeptide à effet vasomoteur présent au niveau des cellules intestinales et des plexus nerveux de la muqueuse.
- la Somatostatine ou G.H.R.I.H. (Growth hormone release inhibiting hormone) : hormone sécrétée par l'hypothalamus, les cellules D pancréatiques et un grand nombre de cellules du tube digestif.
Elle aurait une action anti-release sur la gastrine.

2° ISOLEMENT

BAYLISS ET STARLING - 1905 (3) découvrent la gastrine et EDKINS (31) la même année montre que des extraits de muqueuse antrale stimulent la sécrétion acide.

GREGORY et TRACY en 1960 (53) isolent de la gastrine pure, KENNER détermine sa structure et la synthétise ; il s'agit d'un heptadecapeptide (17 amino-acides).

YALOW et BERSON en 1970 (154) isolent à partir d'extraits de gastrinomes humaines une BIG gastrine, il existe également une MINI gastrine qui peut être considérée comme un fragment de la molécule.

4° DISTRIBUTION :

G-17 représente 90 % du contenu en gastrine de l'antre (10 % pour G-34 et les autres formes) ;

G-34 est en proportion plus grande au niveau du duodénum proximal.

On admet que l'antre contient autant de gastrine que le duodénum, WALSH et Coll. (144) et (145).

5° DOSAGE :

Les dosages biologiques sont décevants, de sensibilité et spécificité très modérées.

Le dosage radioimmunologique est très employé depuis 1970, il évalue la G.I.R. (Gastrine immunoréactive) qui comporte un échantillonnage de fractions moléculaires différentes.

L'affinité des anti sérums est variable, les différentes gastrines réagissant avec eux à des degrés divers. En raison d'une structure voisine, une réaction croisée est possible avec la cholecystokinine.

L'histoimmunologie est soumise aux mêmes difficultés.

La chromatographie avec SEPHADEX G 50 , introduite récemment par CREUTZFELDT - 1975 (28), reste une exploration de laboratoire spécialisé, elle permet de séparer les différents types de gastrine.

6° EFFETS BIOLOGIQUES :

- Les deux actions principales de la gastrine sont, d'une part l'action sur la cellule pariétale acido-sécrétante du fundus qu'elle stimule, d'autre part l'action trophique sur la muqueuse gastrique surtout, intestinale et le pancréas. Ces deux actions sont particulièrement nettes pour des doses supra-physiologiques. Ainsi chez les patients porteurs de gastrinomes, on note une hyperplasie de la muqueuse gastrique fundique avec augmentation du nombre de cellules pariétales.

- Les actions de la gastrine sont par ailleurs très étendues : elle agit en effet sur la plupart des sécrétions du tractus digestif ainsi que sur les phénomènes d'absorption et sur le muscle lisse : WALSH et Coll. (144) et (145)

- stimulation de la sécrétion d'eau et d'électrolytes au niveau de l'estomac, du pancréas, de l'intestin grêle, du foie et des glandes de BRUNNER.
- stimulation de la sécrétion d'enzymes par l'estomac, le pancréas, l'intestin grêle.

- inhibition de l'absorption d'eau, d'électrolytes et de glucose au niveau de l'intestin grêle.
- stimulation du muscle lisse au niveau du cardia, de l'estomac, de l'intestin grêle, du colon et de la vésicule biliaire.
- inhibition du muscle lisse du pylore, de la valvule de Bauhin, du sphincter d'ODDI.
- Stimulation de la sécrétion d'hormones : insuline et calcitonine.
- Augmentation du flux sanguin au niveau de l'estomac, de l'intestin grêle et du pancréas.

7° REGULATION :

Cette régulation fait intervenir des médiateurs chimiques délivrés par les extrémités nerveuses ou le contenu de l'estomac par l'intermédiaire des microvillosités de la face luminale des cellules à gastrine.

a) *Stimulation de la sécrétion : (tableau n° 1)*

- I par différents éléments du contenu du tube digestif
peptides-aminoacides ou distension mécanique ;
- II d'origine nerveuse :
par l'intermédiaire du système vagal cholinergique ;
- III d'origine sanguine :
calcium - epinephrine.

b) *Inhibition de la sécrétion :*

- I par l'acidité du contenu du tube digestif, lorsque le PH de l'antre devient inférieur à 2 aucun des stimuli mécaniques et chimiques ne provoquent une action gastrique, VAGNE et Coll. (138) et (139).
- II par différents éléments contenus dans le sang.
la sécrétine. THOMPSON et Coll. - 1972 (136)
la G.I.P. (Gastric inhibitory peptide)
le V.I.P. (Vasoactive intestinal peptide)
le glucagon
la calcitonine
la G.H.R.I.H. ou somatostatine.

— stimulation
 - - - inhibition

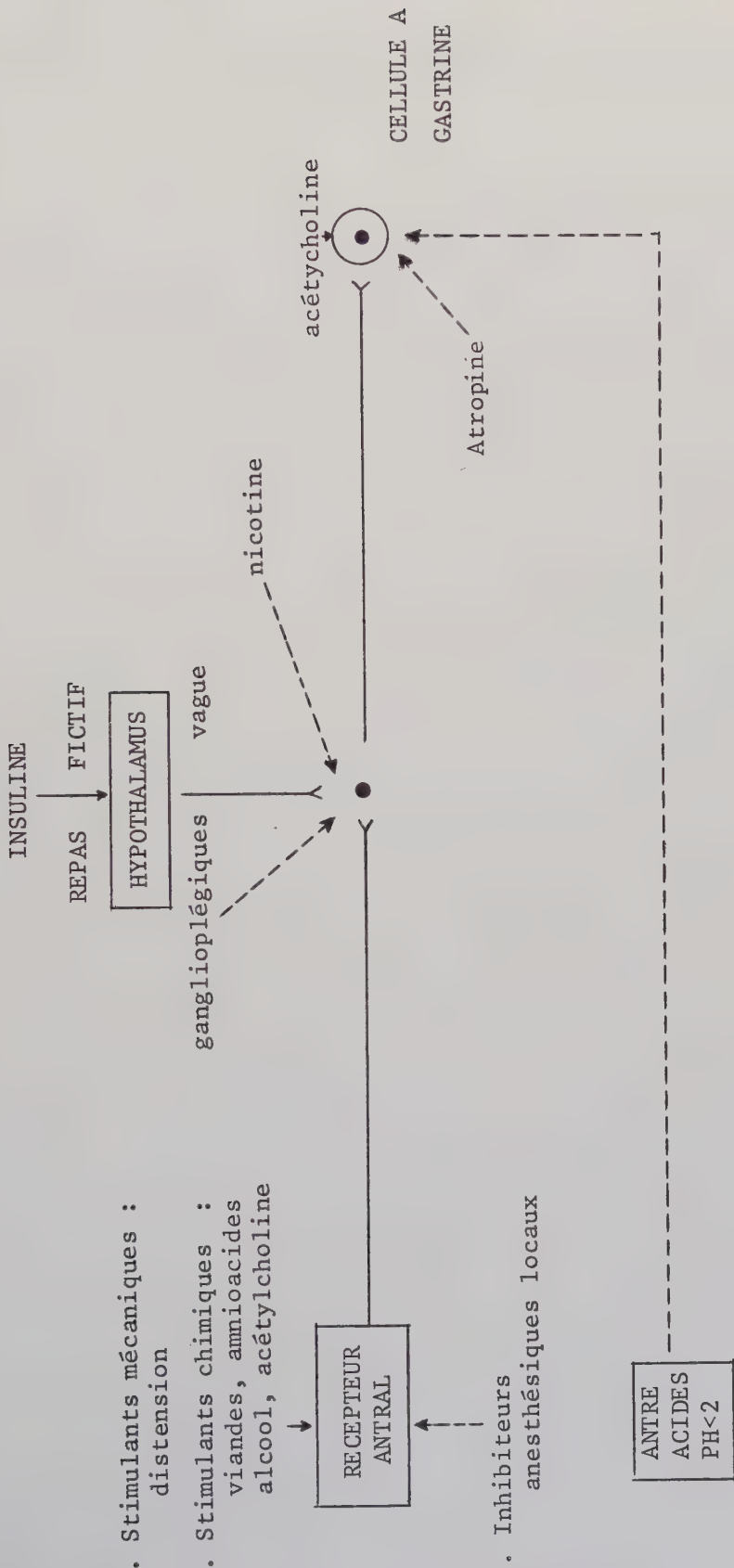


Tableau n° 1 : Schéma de la libération de la gastrine (d'après VAGNE (M), LAMBERT (R), MINAIRE (Y) (138) et (139)).

8° METABOLISME DE LA GASTRINE :

La demi-vie de la gastrine est évaluée chez l'homme à environ 10 mn, YALOW et BERSON - 1970 (154).

Les reins sont le site principal où s'effectuent la dégradation et l'élimination de la gastrine ; l'intestin grêle et le foie paraissent jouer un rôle plus modeste.

I I

METHODES D'ETUDE DES CELLULES A GASTRINE

Nous détaillons volontairement ce chapitre auquel nous ferons référence plus loin à propos de nos 3 tumeurs.

La coloration de routine (Hémalun-Phloxine-Safran) ne permet pas d'identifier les cellules endocrines du tractus digestif. La coloration au P.A.S. imprégnant le mucus antral ne fournit qu'une image négative des éléments cellulaires endocrines dont une partie seulement correspond aux cellules à gastrine.

L'identification des cellules à gastrine a été rendue possible par la découverte de méthodes ayant pour but de visualiser et de caractériser le matériel (hormone ou précurseur) synthétisé par leur réticulum granuleux, BERGER (7), et stocké dans des granules neurosécrétoires.

Trois types de méthodes sont utilisables, de valeur inégale :

A. La caractérisation immunologique.

B. Les méthodes cytochimiques.

C. La microscopie électronique.

A. Caractérisation immunologique :

- IMMUNOFLUORESCENCE ANTIGASTRINE - TECHNIQUE INDIRECTE -

Elle est la seule méthode de référence.

I. PRINCIPE :

Cette méthode est proposée pour mettre en évidence la gastrine des granules neurosécrétoires. Dans un premier temps, on fait agir un sérum anti-gastrine, obtenu chez le lapin, avec la préparation. Dans un second temps, on fait agir un sérum antiglobuline de lapin marqué à la fluoresceïne qui révèle le site de la première réaction.

II. PROCÉDE OPERATOIRE (G. BERGER).

Dans ce travail, nous avons utilisé le procédé suivant :

- 1) Fixation dans le liquide de BOUIN - inclusion en paraffine.
- 2) Déparaffinage - Deshydratation - Tampon P.B.S. (Phosphate Buffered Salin à PH 7, 2 à 7, 4).
- 3) "1° couche", marquage par une goutte de sérum antigastrine, incubation 45 mn à la température ordinaire, à l'obscurité et en atmosphère humide.
- 4) "2° couche" avec le sérum antiglobuline de lapin marqué à la fluoresceïne. incubation 30 à 45 minutes à la température ordinaire, à l'obscurité et en atmosphère humide.
3 lavages dans le tampon P.B.S. de 5 mn chacun.
- 5) Montage avec de la glycérine tamponnée (tampon P.B.S.) et examen immédiat.
- 6) Examen en lumière ultra violette avec microscope ORTHOPLAN (LEITZ) en lumière réfléchie avec illuminateur de PLOEM.

Filtre d'excitation soit BG 3 filtre interférentiel bleu
soit filtre KP 500.

Filtre d'arrêt K 530.

Photographies (Diapositives) avec film EKTACHROME 500 AZA ou ANSCOCHROME 500 AZA.

III. CARACTERISTIQUES DES SERUMS :

1) Sérum antigastrine :

Sérum préparé par le Docteur A. CHAYVIALLE dans l'Unité U 45 de l'INSERM (Professeur R. LAMBERT).

Référence de ce sérum : C 7 D.

★ Type d'antigène utilisé :

Gastrine humaine synthétique I, résidu 2-17 (Impérial Chemical Industries), couplé à l'albumine bovine par le carbodiimide, d'après GOODFRIEND et Coll. - 1964 (48).

* Vérification spécificité de cet antisérum :

- a) en titration contre de la gastrine humaine synthétique marquée à l'iode 125.
- b) en courbe d'inhibition en présence de gastrine froide, ou de cholecystokinine pour l'étude de la spécificité des anticorps.

* Sérum employé soit pur, soit dilué.

2) Sérum antiglobuline de lapin :

Sérum commercialisé par le laboratoire BEHRING, employé dilué à 1/10.

IV. REACTIONS TEMOINS : (tableau n° 7 et 8)

Il est nécessaire de pratiquer des réactions témoins pour vérifier la fiabilité de l'antisérum et l'incidence des techniques (fixation surtout). Seuls doivent être pris en compte les résultats positifs à condition d'étudier par comparaison une série de témoins.

Nous utilisons les réactions suivantes :

1° Réactions à témoin négatif :

a) autofluorescence :

La coupe blanche déparaffinée, amenée à l'eau est ensuite deshydratée, puis montée dans la glycérine tamponnée (tampon P.B.S.). On élimine ainsi l'autofluorescence des mastocytes surtout, des polynucléaires éosinophiles, des cellules entérochromaffines à un moindre degré.

b) deuxième couche seule :

On utilise le sérum antiglobuline de lapin seul, sans faire agir au préalable le sérum antigastrine "1° couche". On élimine ainsi la fluorescence de globulines présentes sur la préparation, en particulier les globulines contenues dans le cytoplasme des plasmocytes.

c) Technique d'épuisement :

On épuise le sérum antigastrine par l'antigène correspondant et on vérifie que la fluorescence de la préparation est nulle.

- A l'appui de ces réactions témoins viennent les faits suivants : traitement d'un insulinome cliniquement et biologiquement typique par le sérum antigastrine : pas de fluorescence.

2° Réactions à témoin positif :

a) Dans les mêmes conditions de fixation et de technique, on étudie les cellules à gastrine de l'antre et du duodénum chez l'homme et l'animal

(cobaye et rat) ce qui permet d'observer une fluorescence franche des cellules à gastrine.

b) Les mêmes procédés ont été appliqués à l'étude des tumeurs pancréatiques responsables d'un syndrome de Zollinger-Ellison clinique et biologique typique : La fluorescence est très nette.

B. METHODES CYTOCHIMIQUES :

On distingue des réactions

- a) d'argyrophilie,
- b) d'argentaffectivité.

I) LES REACTIONS D'ARGYROPHILIE

Leur spectre couvre un grand nombre de cellules A.P.U.D. ; selon la réaction utilisée tel ou tel type cellulaire est argyrophilé ; leur mécanisme, souvent mal connu, paraît n'impliquer qu'un groupement particulier de la chaîne peptidique, le substrat de ces réactions n'est pas démontré : contenu hormonal ou enveloppe des granules neurosécrétoires.

A) LA REACTION DE GRIMELIUS - 1968 (55).

1° Principe :

Cette méthode a été proposée pour mettre en évidence les granules α 2 des îlots pancréatiques. Elle est particulièrement commode : fixation au Bouin ; réalisation rapide et simple ; résultat bien reproductible. Certaines cellules sont peu argyrophiles, en particulier la cellule G antrale ; les cellules B ne le sont pas.

2° Procédé opératoire :

Fixation : liquide de Bouin.

Coupes déparaffinées et amenées à l'eau.

Les lames sont plongées dans la solution de nitrate d'argent, à l'étuve à 60°, pendant 3 heures.

Elles sont plongées directement dans le mélange réducteur qui aura été lui aussi conservé à 60° pendant l'étape précédente.

Quand la réaction s'est développée (quelques minutes), rincer à l'eau distillée, puis fixer (Thiosulfate de sodium à 1 ou 2 p. 100) une minute.

Deshydrater, clarifier, monter.

3° Réactifs : (préparation extemporanée)

a) solution de nitrate d'argent :

50 mg de nitrate d'argent dans 100 ml du tampon suivant :

90 ml d'eau distillée

10 ml du mélange acide acétique 0,2 M 8 ml

acétate de sodium 0,2 M 42 ml

b) Mélange réducteur :

Hydroquinone 1 g

Sulfite de sodium 5 g

dans 100 ml distillée

4° Réaction positive : granules noirs ou bruns.

B) LA REACTION DE HELLERSTROM et HELLMAN - 1960 (58)

1° Principe :

Cette méthode a été proposée pour mettre en évidence l'argyrophilie des cellules A1.

2° Procédé opératoire :

D'après HELLERSTROM et HELLMAN adapté par GANTER et Coll. (43).

Pièces fixées dans le liquide de Bouin, incluses à la paraffine et coupées à 4 microns.

a) La coupe, déparaffinée soigneusement, est amenée à l'eau. Elle est refixée dans le liquide de Bouin pendant 2 heures.

b) Laver à l'eau courante pendant une heure.

c) Passer à travers les alcools à degré croissant jusqu'à l'alcool à 95°.

d) Transférer directement dans une solution alcoolique de nitrate d'argent, à l'abri de la lumière, pendant 12 à 8 heures.

e) Plonger rapidement dans l'alcool à 95°, pendant 10 secondes au maximum.

f) Passer dans la solution réductrice pendant 1 minute.

g) Rincer à trois reprises dans l'alcool à 95°, pendant 1 minute chaque fois.

- h) Passer dans l'alcool à 70°.
- i) Laver à l'eau.
- j) Colorer les noyaux dans le KERNECHTROT pendant 5 à 10 mn.
- k) Rincer à l'eau.
- l) Alcool à 95° et absolu. Xylènes I et II. Monter au baume.

3° Préparation des produits :

Solution de nitrate d'argent :

dans	{	Nitrate d'argent	10 g	à dissoudre
		eau distillée	10 ml	
		éthanol à 95°	90 ml	
		acide nitrique N	0,1 ml	

Cette solution est à PH 4,5 et donne de bons résultats.

(Dans la technique originale, HELLERSTROM et HELLMAN recommandent d'ajuster le PH de la solution par addition de quelques gouttes d'ammoniaque afin d'obtenir un PH à 5. Pour GANTER et JOLLES (43), cette recommandation est difficile à appliquer : l'addition d'ammoniaque entraîne tout d'abord un précipité qui ne disparaît qu'après adjonction d'une quantité supérieure d'ammoniaque, mais à ce moment le PH est voisin de 10).

4° Résultats :

Les granulations des cellules A1 sont imprégnées par l'argent, en noir.

II) LES REACTIONS D'ARGENTAFFINITE

Ces réactions utilisent la propriété des amines biogènes porteuses de groupements phénols, chromaffines et argentoréductrices (argentaffines).

REACTION DE FONTANA-MASSON : d'après MASSON (78) adaptée par GANTER et JOLLES (43)

1° Principe :

Cette méthode a été proposée pour mettre en évidence les granulations argento-réductrices des cellules intestinales ; ces granulations sont constituées par des corps polyphénoliques qui ont la propriété de se combiner avec les sels d'argent, puis de les réduire à l'état métallique.

2° Procédé opératoire :

Il s'agit d'une réaction classique dont la technique est exposée par MASSON (76).

3° Autres méthodes cytochimiques :

D'autres méthodes cytochimiques sont utilisables, mais les conditions requises de fixation ne nous ont pas permis de les employer.

Il s'agit de :

LA METACHROMASIE au BLEU de TOLUIDINE, SOLCIA et Coll. 1968 (130)

Les granules sont colorés en rouge.

L'HEMATOXYLINE AU PLOMB, SOLCIA et Coll. 1969 (129).

Les granules sont colorés en bleu.

Ainsi en utilisant une gamme de réactions assez complète, il sera possible de dégager un profil cytochimique évocateur des cellules à gastrine par l'association de réactions positives et négatives.

C. LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

Si le portrait-type des granules des cellules à gastrine est assez stéréotypé, celui des tumeurs gastrino-sécrétantes est variable et dénué de spécificité, CREUTZFELDT (28).

Une seule observation a pu faire l'objet d'une étude ultrastructurale, de qualité d'ailleurs très médiocre, le prélèvement ayant été fixé au BOUIN initialement, cette fixation semblant tardive.

Technique :

Les prélèvements ont été fixés initialement dans le liquide de BOUIN, ce liquide est éliminé par des bains successifs de sérum physiologique. Les fragments tumoraux sont ensuite placés dans le tampon cacodylate à 4°C, 12 heures.

1ère fixation dans le mélange suivant préparé de façon extemporané

glutaraldehyde à 25 %	0,8 ml
cacodylate 0,2 M	4,2 ml

Rinçage dans une solution de sucrose (3 fois) avec séjour de 12 heures minimum dans le dernier bain.

2ème fixation : le sucrose est éliminé et remplacé par le mélange

0,15 ml d'eau	
0,15 ml d'acide osmique à 2 %	
0,3 Ml de tampon de Palade.	

3 rinçages dans sérum physiologique.

Deshydratation dans les alcools de degré croissant.

Imprégnation à l'oxyde de propylène.

Inclusion.

Examen : avec microscope électronique ELMISKOP SIEMENS.

Laboratoire d'Anatomie-Pathologique, Docteur BLANC, Pavillon P.

Hôpital Edouard Herriot.

III

LES CELLULES A GASTRINE

1° LOCALISATION DES CELLULES A GASTRINE.

Les méthodes précédentes révèlent la présence de cellules à gastrine dans l'antre où elles abondent, dans le duodénum (132) où elles sont encore nombreuses ; rares dans le jéjunum, elles sont exceptionnelles dans l'iléon et le colon, BERGER (7).

Le siège souvent pancréatique des tumeurs gastrino-secrétantes du syndrome de Zollinger-Ellison fait discuter la présence éventuelle de cellules à gastrine au niveau du pancréas.

Les cellules A (ou A2) qui élaborent le glucagon et B insulino-gènes dont la spécialisation est démontrée, sont éliminées rapidement ; il reste donc les cellules D qui représentent 5 à 10 % de la population insulaire et pour lesquels divers types d'arguments sont avancés pour affirmer ou réfuter la sécrétion de gastrine par ces cellules.

- La réactivité des cellules D pancréatiques avec le sérum anti-gastrine est quelque peu différente des cellules G pyloriques, GREIDER et Mc GUIGAN - 1971 (80), VASSALO et Coll. - 1972 (142), CREUTZFELDT et GEPTS (28) obtiennent des résultats négatifs.

- Il est impossible d'extraire de la gastrine du tissu pancréatique sain : BLAIR et Coll (13). Ceci est contesté par LOMSKY et Coll. (74) et (75).

- La stimulation de la sécrétion de ces cellules par une ingestion d'acide chlorhydrique est en faveur d'une production de facteur inhibiteur gastrique plutôt que de gastrine, FUJITA et KOBAYASHI - 1971 (42).

- POLAK et Coll. en 1974, (109) par des méthodes histologiques ont mis en évidence chez les mammifères et les oiseaux du V.I.P. (vaso-active intestinal peptide) au niveau des cellules D, ce produit dont la nature hormonale n'est pas démontrée est responsable du syndrome W.D.H.A. ou choléra pancréatique.

- Dans un article plus récent, POLAK et Coll. - 1975 (110) attribuent à ces mêmes cellules D pancréatiques et du tractus digestif la sécrétion de G.H.R.I.H. ou Somatostatine, puissant agent inhibiteur agissant sur plusieurs cellules endocrines et sur les cellules pariétales de l'estomac. Cette hormone serait à la fois secrétée au niveau du système nerveux central (hypothalamus) et par les cellules endocrines du tractus digestif. La somatostatine diminuant l'insulinémie et la gastrinémie, CURNOW et Coll. 1975 (29) l'ont utilisé dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

- En octobre 1975, POLAK et Coll. (112) étudient les cellules D pancréatiques dans des conditions normales et pathologiques. Pour ces auteurs, la cellule D est une des origines de la somatostatine. Ainsi, actuellement, on ne possède pas d'arguments objectifs démontrant la présence dans le pancréas humain normal de cellules à gastrine.

2° CARACTERES DES CELLULES A GASTRINE

Les cellules révélées dans l'antre par le sérum anti-gastrine, les mieux connues, ont été assimilées, à posteriori aux cellules dites G, définies en 1969 par leurs caractères cytochimiques et ultrastructuraux, BERGER (7) ; CREUTZFELDT (26).

L'équivalence entre les cellules G et les cellules à gastrine dans l'antre et le duodénum est admise par la plupart des auteurs, SOLCIA et Coll. - 1973 (132). On peut ainsi définir certains caractères des cellules à gastrine :

a) Situation :

Les cellules à gastrine sont situées en général dans le tiers moyen des glandes du tube digestif ; dans le duodénum, elles sont clairsemées dans les cryptes et les glandes de BRÜNNER.

b) Aspect :

La cellule à gastrine a une forme globuleuse ; son pôle basal est en contact avec la membrane basale située près d'un capillaire ; son pôle apical atteint la lumière de la glande.

c) Caractères immunologiques :

Elles sont mises facilement en évidence en utilisant des antisérums spécifiques.

d) Caractères cytochimiques :

Malgré une vive controverse survenue entre Mc GUIGAN, GREIDER (80), MITSCHKE (85) d'une part et SOLCIA et Coll., VASSALO et Coll. (141), BUSSOLATI et Coll. (21) d'autre part, les caractères cytochimiques de la cellule G sont maintenant bien établis.

* Caractères positifs :

Certaines réactions d'argyrophilie sélectives des granules neuro-sécrétoires sont positives :

- réaction de GRIMELIUS - 1968 (55).
- l'hématoxyline plombique (129).
- la métachromasie au bleu de toluidine après hydrolyse acide (130).

* Caractères négatifs :

Les réactions d'argyrophilie suivantes sont négatives :

- réaction de HELLERSTRÖM-HELLMAN (58)
- réaction de BODIAN.
- réaction de SEVIER MUNGER (122).

Les réactions d'argentaffinité (argento-réduction) sont toutes négatives.

- réaction de FONTANA-MASSON (43).

Elles ne montrent d'autre part aucune fluorescence notable après formolage.

e) Caractères ultrastructuraux (tableau n° 2)

La cellule a une forme pyramidale ; son pôle apical atteint la lumière de la glande et présente à ce niveau des microvillosités ; le pôle basal est souvent proche d'un capillaire.

La cellule est caractérisée par la présence de granules G au pôle basal dont la taille est de :

- 300 nm pour VASSALO et Coll. 1971 (141).
- 180 nm pour PEARSE et Coll. 1970 (101).
- 150-200 nm pour GREIDER et Coll. 1972.

Ces granules possèdent un halo clair et une matrice centrale pâle ou de densité inégale, offrant l'image de granules vidés, CREUTZFELDT (27) et (28). Pour FORSSMANN et ORCI - 1969 (37), il existerait un véritable cycle sécrétoire : à l'état normal il existe des granules de densité variable ; après 24 heures de jeûne tous les granules sont denses aux électrons ; si le jeûne est interrompu ou si de l'éthanol à 30 % est absorbé, tous les granules sont clairs, mais leur membrane est intacte.

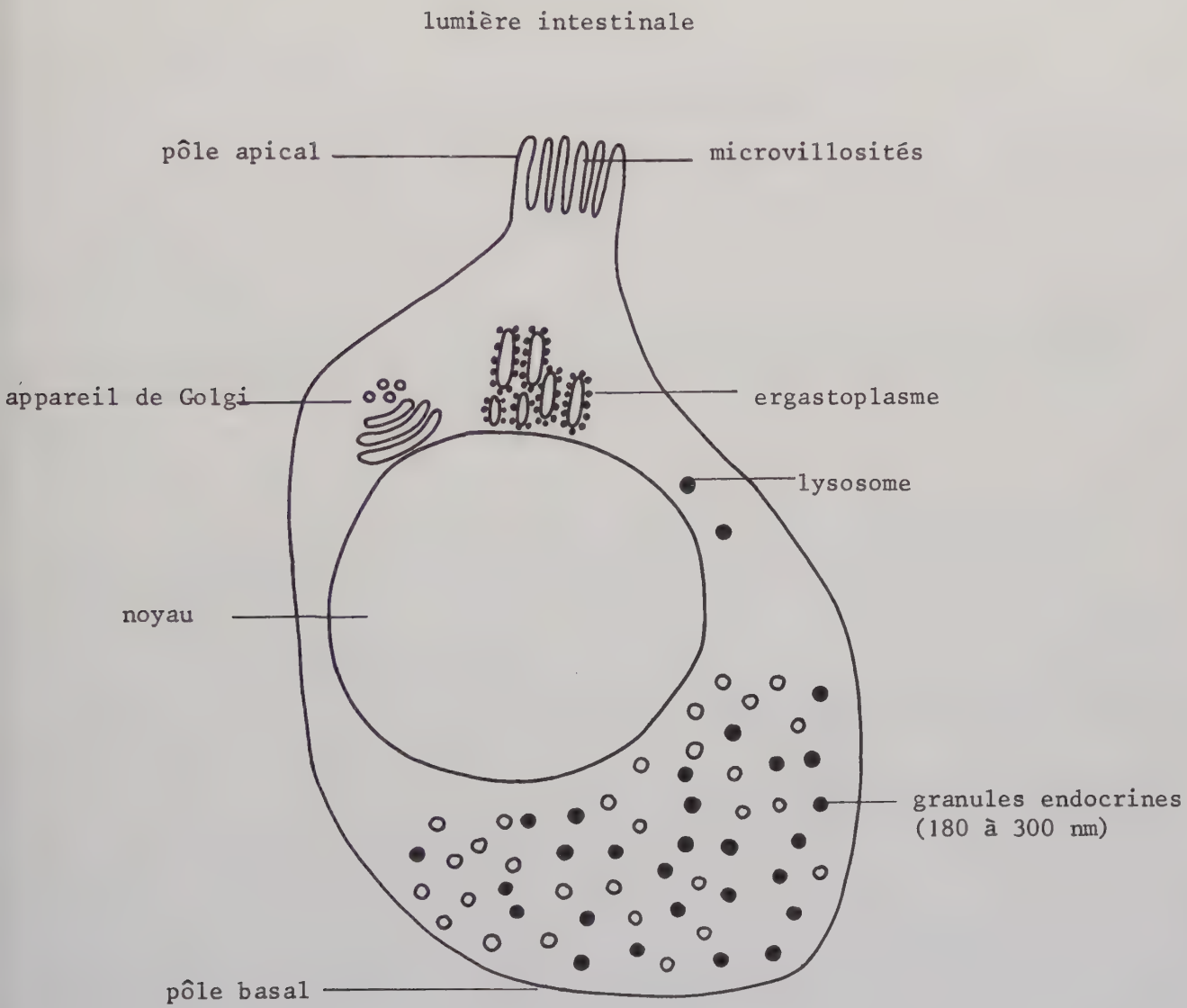


Tableau n° 2 : La cellule G, ultrastructure (schéma).

I V

APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE

Le marquage à la thymidine tritiée a mis en évidence l'activité mitotique notable de la cellule à gastrine. Cette fertilité trouve son reflet en pathologie dans 2 ordres de circonstances.

- Pathologie non tumorale :

On connaît certains états comportant une hyperplasie des cellules à gastrine.

- Pathologie tumorale :

Au cours des gastrinomes dont nous rappelons ici le portrait type.

PATHOLOGIE TUMORALE

LES GASTRINOMES AVEC SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON.

Sont ainsi nommées les tumeurs endocrines ayant vocation d'élaborer de la gastrine.

1° Historique

Zollinger et Ellison publient en 1955 (151) 6 observations dont 2 personnelles d'une entité clinique (particulière) associant une hypersécrétion avec hyperacidité gastrique, des ulcérations peptiques atypiques et une tumeur pancréatique à cellules non B. La possibilité d'un facteur ulcérogénique humoral a été suggérée par ZOLLINGER et ELLISON (1955). L'extraction d'un facteur gastrin-like a été réalisée en 1960 par GREGORY et Coll. (53) à partir d'une tumeur pancréatique ; ces mêmes auteurs suggèrent la possibilité d'une identité entre l'hormone gastrine et le facteur ulcérogénique qui est confirmé en 1967 par GREGORY et Coll. (cité par WALSH et Coll.).

2° Clinique

La gastrine élaborée, où plusieurs types sont représentés, stimule les cellules pariétales du fundus dont l'hyperplasie est un trait constant avec parfois diffusion dans l'antra ou le duodénum. L'hyperchlorhydrie est un signe constant et les principaux signes cliniques en sont tributaires.

Le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON classique correspond au type II de POLAK et Coll. - 1972 (107), il associe :

- une histoire clinique relativement longue ;
- une gastrinémie moins élevée que dans le type I.
- des cellules G antrales en nombre normal ;
- un gastrinome.

A) SIGNES CLINIQUES.

Ce syndrome doit être évoqué lorsqu'il existe :

I. un syndrome douloureux abdominal :

Il est présent dans 70 à 95 % des cas : ISENBERG - 1973 (61). Il peut être identique à celui d'un ulcère non compliqué ; cependant dans 35 % des cas, FLOQUET - 1967, (36) la maladie ulcéreuse ne présente pas l'aspect stéréotype classique.

II. A cette symptomatologie pouvant s'associer :

- une diarrhée ;
- une stéatorrhée.

III. Une complication pourra constituer le premier signe clinique.

- une hémorragie digestive : hématomèse ou méléna ;
- une perforation ulcéreuse.

Ces accidents vont ensuite ponctuer l'évolution.

B) EXAMEN PHYSIQUE.

Il est le plus souvent pauvre.

C) RADIOLOGIE :

a) Transit baryté oeso-gastro-duodénal :

Les principales anomalies sont les suivantes, ISENBERG - 1973 (61) :

- de gros plis gastriques,
- la présence de liquide de stase en abondance dans l'estomac,
- rarement un ulcère isolé gastrique ; le plus souvent un ulcère duodénal (75 % des cas) habituellement localisé à D 1.

b) Angiographie :

Cet examen est utile pour démontrer la présence d'un gastrinome.

D) BIOLOGIE :

Ce syndrome est confirmé.

a) par l'étude de la sécrétion gastrique basale :

- la sécrétion acide horaire est supérieure à 15 mEq pour ISENBERG (61), à 18 mEq pour BONFILS et Coll. (15).
- la sécrétion acide nocturne est supérieure à 100 mEq d'HCL pour ISENBERG, mais ELLISON et WILLSON (33) montrent que seulement 74 % des patients porteurs d'un syndrome de Z.E. atteignent un tel niveau de sécrétion acide.
- la concentration acide est supérieure à 100 mEq / litre pour BONFILS et Coll. (15).

b) par la recherche de substances gastrosécrétagogues à activité gastrinique.

Cette recherche est faite :

- dans les urines : P.S.U.
- dans le sang : P.P.S.

c) Dosage de la gastrinémie :

Elle est réalisée par technique radioimmunologique, les valeurs normales sont inférieures à 50 pg/ml BONFILS et Coll. (15).

d) Les tests de stimulation avec :

- la sécrétine ;
- le calcium.

3° Les lésions anatomiques

A) LOCALISATION.

- La localisation la plus fréquente reste le pancréas, la tumeur pouvant être uni ou multifocale, (tableau 3).

- D'autres localisations sont possibles au niveau de dérivés de l'intestin primitif antérieur : duodénum, antre, vésicule biliaire, BERNADES et Coll. (8).

- D'autres foyers sont aberrants : rein, iléon, rétropéritoine, ovaire, COCCO et Coll. (25).

B) MACROSCOPIE.

Il s'agit habituellement d'un nodule tumoral isolé de petite taille, bien circonscrit, de teinte jaune, inclus dans la glande pancréatique.

C) MICROSCOPIE.

Ces tumeurs sont constituées de rubans ou de massifs cellulaires parfois ornés de rosettes ou de tubules ; l'image est voisine quelle que soit l'évolutivité ; les cellules sont régulières, à cytoplasme abondant, éosinophile, à noyau rond ; le stroma est fibreux et vasculaire, réalisant ainsi un aspect endocrinoïde. Des aspects moins bien différenciés sont possibles.

Selon leur siège, ces tumeurs portent des noms différents :

a) au niveau du pancréas, elles correspondent aux "nésidio-blastomes" ou "insulomes" ou tumeurs des îlots de Langerhans.

b) au niveau du tube digestif, elles correspondent aux "carcinoïdes" d'où leur dénomination "carcinoid islet cell tumor" WEICHERT (146).

Les cellules de ce type tumoral n'élaborent pas de sérotonine et ne sont pas argentoréductrices.

Histochimie :

L'histochimie de la cellule à gastrine n'est pas toujours retrouvée au sein de gastrinomes, ainsi :

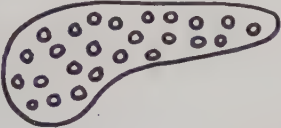
	UNIFOCALE	46,7 %
	BIFOCALE	30,4 %
	TUMEUR MERE et MICRO-ADENOMATOSE	11 %
	POLYADENOMATOSE	11,9 %
	HYPERPLASIE ISOLEE CELLULES D (MARTIN et POTET - 76)	
	CARCINOID ISLET-CELL TUMOR OF THE DUODENUM WEICHERT (146) (147) (148)	12 %

Tableau n° 3 : ELLISON et WILSON (1964)
210 cas de tumeurs pancréatiques (33)

- certaines tumeurs semblent constituées de cellules G : argyrophilie au GRIMELIUS ;

- d'autres plutôt de cellules D : argyrophilie au HELLERSTROM HELLMAN. Certains cas sont polymorphes ou inclassables, BERGER (7).

Ultrastructure :

La morphologie des granules est très variable d'un cas à un autre, CREUTZFELDT et Coll. - 1975 (28) proposent une classification en 4 types :

- tumeurs composées de cellules contenant des granules sécrétoires typiques de la cellule G antrale humaine, granules de densité variable ;

- tumeurs comportant des cellules contenant des granules sécrétoires typiques de la cellule G et d'autres cellules à granules sécrétoires atypiques ;

- tumeurs composées de cellules comportant uniquement des granules sécrétoires atypiques ;

- tumeurs à sécrétions hormonales multiples composées de cellules contenant des granules sécrétoires des différents types de cellules endocrines du tube digestif.

Immunofluorescence :

Les attributs histochimiques et ultrastructuraux des cellules à gastrine étant retrouvés de façon inconstante au sein des gastrinomes, il est nécessaire de "qualifier" la tumeur en immunofluorescence, cet examen sera complété par des dosages radio-immunologiques dans le sang et les extraits tumoraux.

D) EVOLUTION ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

60 % au moins des gastrinomes ont une évolution maligne : ZOLLINGER et Coll. - 1974 (153) avec métastases lymphatiques et hépatiques.

L'hyperplasie des cellules pariétales résulte de l'effet trophique de la gastrine sur la muqueuse gastrique.

L'hyperplasie des cellules ECL est considérée comme réactionnelle à hypergastrinémie.

4° Diagnostic des gastrinomes.

UNE tumeur de type carcinoïde ou nésidioblastome peut être qualifiée de gastrinome sur les arguments suivants :

- syndrome clinique et biologique d'hypergastrinémie (inconstant) ;
- taux élevé de gastrine dans les extraits de la tumeur (et dans le sang) ;
- étude de la tumeur en immunofluorescence, BERGER - 1976 (7).

Le syndrome de VERNER et MORRISON (143) décrit en 1958 a longtemps été considéré comme une forme spéciale du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON ; actuellement, la plupart des auteurs en font un syndrome particulier :

Caractères cliniques et biologiques :

Ce syndrome est caractérisé par une diarrhée prolongée, épisodique, massive, associée à des symptômes de déshydratation et d'hypokaliémie.

Caractères anatomo-pathologiques :

Les tumeurs responsables de ce syndrome contiennent du V.I.P. (vasoactive intestinal peptide) pour BLOOM et Coll. 1973 (14) ; il s'agirait donc de VIPOMES.

Cependant, SEMB et Coll. - 1970 (121) ont montré que des extraits tumoraux inhibent la sécrétion gastrique et ELIAS et Coll. - 1972 (32), observent au niveau de ce type tumoral une réaction positive avec des anticorps anti G.I.P. en immunofluorescence.

5° Traitement du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

a) Médical :

La réponse au traitement (antiacides, anticholinergiques, radiothérapie, streptozotocin ou somatostatine) est en général pauvre.

b) Chirurgical :

C'est le traitement de choix pour ISENBERG et Coll. - 1973 (61) ; la gastrectomie totale est le seul type d'intervention justifié lors d'un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON à l'exception des cas où l'excision d'un gastri-
nome bien limité du pancréas ou du duodénum peut être réalisée.

La régression de tumeurs métastatiques et le retour de la gastrinémie à des taux normaux a été décrite après gastrectomie totale par FRIESEN et Coll. - 1970 (39).

c) Résultats :

ZOLLINGER-ELLISON tumor Registry, communication de WILSON à ISENBERG - 1973 (61).

Sur 265 malades porteurs d'un syndrome de Z.E. traités par gastrectomie totale :

81 sont morts,	48 de complications postopératoires,
	16 en raison malignité de la tumeur,
	17 en raison d'une autre maladie.

PATHOLOGIE NON TUMORALE

Outre la pathologie tumorale des cellules à gastrine, il existe différents états où l'hypergastrinie est un trait constant, en rapport avec une hyperplasie non tumorale de ces éléments (gastrinose), BERGER (7). Selon l'état de fundus, réceptif ou non, on distingue :

1° L'hyperplasie des cellules à gastrine avec fundus fonctionnel :

Dans ce cas, l'hyperchlorhydrie est de règle, les ulcères fréquents.

A) Syndrome de ZOLLINGER ELLISON par GASTRINOSE ANTRALE ou syndrome de Z.E. type I. ; POLAK et Coll. 1972 (107).

B) Syndrome de ZOLLINGER-ELLISON et GASTRINOSE PANCREATIQUE :
A la lumière des travaux de POLAK et Coll. - 1975 (110), il semble, en fait, s'agir d'une simple hyperplasie réactionnelle des cellules D sécrétant la somatostatine.
Cependant, dans quelques observations, l'immunofluorescence semble indiquer la présence, en bordure des îlots géants, de cellules à gastrine. Leur authenticité pose les mêmes problèmes que dans le pancréas normal, BERGER (7).

C) Certains ulcères duodénaux :
L'hyperplasie des cellules G antrales qu'on y observe a conduit à les considérer comme une forme mineure de syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

2° L'hyperplasie des cellules à gastrine avec fundus atrophique :

Le fundus étant atrophique, l'hypochlorhydrie lève le frein acide, entraînant une hyperplasie des cellules à gastrine ; ce phénomène est rencontré :

- dans la maladie de BIERMER,
- dans certaines gastrites chroniques atrophiques.

- DEUXIEME PARTIE -

NOS TROIS OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

(Cette observation a fait l'objet d'une publication partielle dans la thèse d'Alain MICHEL) (82).

Madame COL... Lucie née le 16 Avril 1927, consulte le Docteur CHAVENT le 18 décembre 1974, à la Clinique du Tonkin, à Villeurbanne, en raison de troubles digestifs.

ANTECEDENTS.

Dans ses antécédents, on note une appendicectomie en 1945 (Professeur MALLET-GUY), une ovariectomie gauche en 1953, puis une hystérectomie subtotale en 1967 (Docteur BARDONNET), un stripping pour varices du membre inférieur gauche en 1967 (Professeur DESCOTTES) ; un accouchement à une date non précisée a donné lieu à l'application d'un forceps.

HISTOIRE ACTUELLE.

Elle débute en mai 1974 par l'apparition de douleurs épigastriques et sous-costale droite, à peu près permanentes ; des vomissements dont la fréquence est de plus en plus grande, avec épisodes de diarrhée et coliques hépatiques.

L'état général est conservé malgré un amaigrissement récent de trois kgs, et une légère asthénie depuis octobre 1974.

EXAMEN CLINIQUE.

L'examen clinique est strictement normal.

L'E.C.G. révèle des troubles de la repolarisation en D2 D3 V_F évocateur d'une dystonie neurovégétative.

RADIOLOGIE.

a) Des cholecystographies ont été pratiquées le 24 mai 1974 et le 6 décembre 1974 ; elles sont normales.

b) Un transit baryté gastro-duodénal est pratiqué le 11 décembre 1974, Docteur G. BOUDENES :

"L'examen, conduit sous le contrôle de la télévision a montré, d'emblée, une image bulbaire assez anormale que l'on aurait pu prendre pour la déformation en trèfle d'un bulbe ulcéreux mais que les multiples radiographies montrent comme étant un défaut d'imprégnation traduisant une néoformation bénigne développée dans le bulbe duodénal lui-même".

Cette lacune ronde, de la taille d'une griotte, est appendue au bord supérieur du bulbe duodénal D₁.

ENDOSCOPIE.

En raison de ce tableau clinique et radiologique, une endoscopie est réalisée par le Docteur B. MOULINIER le 20 décembre 1974 :

- "1° descente oesophagienne sous contrôle de la vue. Le cardia est mal posé mais il n'y a pas d'oesophagite.
- 2° Le corps de l'estomac est bien exploré. La muqueuse est plutôt riche d'hyperfonctionnement acide.
- 3° L'angulus est normal.
- 4° L'antra est normal.
- 5° On pénètre dans le bulbe duodénal et on voit sur la face postérieure une masse arrondie de 1,5 cm de diamètre, lisse, régulière, sans dépression ni ulcération, pour laquelle on peut évoquer deux diagnostics : soit un lipome, soit un adénome brunnérien. On réalise trois biopsies dirigées facilement hémorragiques."

Une photographie de la lésion a été réalisée au cours de l'endoscopie.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

Réalisé le 21 décembre 1974, (Docteur R. TRUCHOT - Fondation Mérieux, 94, rue Chevreul, Lyon 69007). Examen n° 430 378. Les conclusions de cet examen sont : "Muqueuse duodénale normale, mais dont on ne peut préciser l'épaisseur exacte, en particulier en ce qui concerne les glandes de BRÜNNER".

L'indication opératoire est posée par le Docteur CHAVENT, avec le diagnostic suivant : Hernie hiatale et tumeur bénigne du bulbe duodénal.

COMPTE-RENDU OPERATOIRE. (17 Janvier 1975)

1° Médiane sus-ombilicale dépassant légèrement l'ombilic. A la palpation l'on retrouve immédiatement sur le bulbe duodénal, à son bord supérieur, à 1 cm du pylore, une petite masse de la taille d'une griotte.

On pratique une résection longitudinale, en quartier d'orange, centrée sur cette masse, et le Docteur BEURLET en pratique un examen histologique extemporané dont la réponse est : "carcinoïde sans aucun caractère de malignité".

Aussi, dans un premier temps, ferme-t-on cette tranche de résection en la transformant en une pyloroplastie.

2° L'orifice hiatale étant vraiment très élargi et laissant place au moins à 3 oesophages, on pratique, après libération de l'oesophage abdominal, un rétrécissement de cet orifice par suture des piliers entre l'oesophage et l'aorte au moyen de deux points de gros nylon. Réfection de l'angle de HISS par suture de la grosse tubérosité au bord gauche de l'oesophage abdominal.

3° On regrette alors de n'avoir fait qu'une résection en tranche et de ne pas avoir élargi un peu l'exérèse au niveau de cette tumeur carcinoïde du premier duodénum. Aussi on préfère pratiquer une petite gastrectomie emportant le bulbe duodénal jusqu'à l'artère gastro-duodénale, et du côté gauche, le tiers inférieur de l'estomac. Le rétablissement de la continuité est fait par une anastomose duodéno-gastrique en un plan de points séparés extra-muqueux après fermeture de la moitié supérieure de la tranche de section gastrique. Il n'y a, bien entendu, aucun ganglion, ni métastase hépatique. Fermeture pariétale après mise en place d'une tuile de drainage dans la région sous hépatique.

EVOLUTION.

Les suites opératoires sont simples ; aucun dosage hormonal n'a pu être réalisé, le diagnostic étant ignoré au moment de l'intervention.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

Cette étude a été réalisée par :

- Le Docteur BEURLET, Fondation Mérieux, 94, rue Chevreul, 69007 LYON. Examen n° 530.986.
- Le Docteur BERGER, Laboratoire d'Anatomie-pathologique, Hôpital Cardiovasculaire et pneumologique, BP LYON - Montchat - F 69394 - LYON CEDEX 3.

1° Macroscopie.

Il s'agit d'une petite tumeur, de la taille d'une griotte, localisée au bord supérieur du premier duodénum. (Docteur CHAVENT), cette tumeur occupe toute l'épaisseur de la sous-muqueuse, soulevant la muqueuse duodénale, et parvenant à peu de distance de la musculuse, sans l'envahir (Docteur BEURLET). La fixation de cette pièce a été effectuée dans le liquide de BOUIN.

Photographie n° 1 - Observation n° 1 (Examen 530.986)

Transit baryté oeso-gastro-duodénal

Lacune de D₁ appendue au bord supérieur du bulbe.

Photographie n° 2 - Observation n° 1 (Examen 530-986)

Coloration H.P.S. (X 25)

Partie superficielle de la tumeur qui a ulcéré les glandes de BRÜNNER du duodénum visibles en haut et à droite, la tumeur développée dans la sous-muqueuse présente une structure mixte à la fois rubannée et en rosette.

Photographie n° 3 - Observation n° 1 (Examen 530.986)

Aspect après coloration de GRIMELIUS (X 250)

- Au niveau de la tumeur, à gauche, présence de nombreux granules cytoplasmiques au centre des cordons, avec accumulation en bordure.
- On observe en haut et à gauche la perméation de la tumeur dans une glande de BRÜNNER (grande flèche), à droite au niveau des glandes non envahies, présence de volumineuses cellules argyrophiles présentant la morphologie des cellules à gastrine (petite flèche).

Photographie n° 4 - Observation n° 1 (Examen 530-986)

Aspect après coloration de GRIMELIUS (X 800)
(Détail photographique précédente).

Région limitrophe entre la tumeur et la muqueuse duodénale voisine, en bas et à gauche perméation de la tumeur riche en grains argyrophiles dans une glande de BRÜNNER (petite flèche), en haut et à droite (grande flèche) 5 ou 6 cellules argyrophiles, vraisemblablement à gastrine, dans des glandes de BRÜNNER non envahies.

Photographie n° 5 - Observation n° 1 (Examen 530-986)

Immunofluorescence antigastrine (X 100)

Les lobules tumoraux sont composés de cellules dont le cytoplasme contient une importante quantité de gastrine, la charge des cellules en hormone est variable d'une cellule à l'autre.

2° Microscopie.

"La néoformation est constituée par une accumulation de lobules de taille variable, serrés dans un stroma fibreux et un peu vasculaire. Les lobules se composent de cellules basophiles ; régulières, cubiques ou cylindriques sans atypie nucléaire notable qui se groupent en petites rosettes autour d'ébauches de cavités dont les lumières demeurent souvent virtuelles. En surface, les formations néoplasiques parviennent jusqu'à la région du chorion muqueux où elles s'insinuent entre les glandes normales. En conclusion, les images histologiques observées confirment le diagnostic de tumeur carcinoïde (tumeur du système A.P.U.D.) du duodénum, sans caractère de malignité sur ce prélèvement." (Docteur BEURLET).

3° Cytochimie.

"Les cellules tumorales contiennent de nombreuses granulations argyrophiles, non réductrices, de type panaché". Docteur BERGER.
La réaction de GRIMELIUS est positive alors que celle de HELLESTRÖM est négative (réaction d'argyrophilie).

4° Caractérisation immunologique.

Le marquage à l'aide du sérum anti-gastrine est positif alors que les sérums anti-insuline et anti-sécrétine sont sans effets. Il s'agit donc d'un gastrinome.

EN RESUME.

Femme de 47 ans, en bon état général, présentant depuis 7 mois un syndrome douloureux épigastrique avec vomissements de plus en plus fréquents. La radiologie montre une lacune du bord supérieur de D₁ évoquant une tumeur bénigne ; l'endoscopie confirme cet aspect ; les biopsies endoscopiques n'apportent rien au diagnostic.

Une gastrectomie partielle emportant le bulbe duodénal (et la tumeur) jusqu'à l'artère gastro-duodénale est réalisée.

L'examen extemporané et après inclusion en paraffine met en évidence une tumeur carcinoïde étendue à la muqueuse et à la sous-muqueuse dont les cellules tumorales contiennent de nombreuses granulations argyrophiles non réductrices, de type panaché. Le marquage a montré qu'il s'agissait d'un gastrinome. Les suites opératoires sont simples.

OBSERVATION N° 2

Madame COU... Aimée, 60 ans, est adressée le 26 mars 1975, par le Docteur G. EYRAUD, à Monsieur le Professeur P. MAILLET, en raison de troubles digestifs variés avec dyspepsie, nausées et vésicule biliaire exclue (Dossier n° 2465).

ANTECEDENTS.

Les antécédents sont pauvres : une congestion pulmonaire à l'âge de 5 ans, arthrose du rachis lombaire et un épisode dépressif en août 1974. Du point de vue gynécologique et obstétrical, on note des premières règles à 13 ans, aucune grossesse, et une ménopause survenue sans incidents à l'âge de 52 ans.

HISTOIRE ACTUELLE.

Depuis janvier 1975, cette femme présente des troubles digestifs variés avec nausées, anorexie, dégoût pour la viande et algies de l'hypo-chondre droit, s'irradiant dans l'épaule, avec amaigrissement de deux kgs. La température est normale ; il n'y a pas d'ictère ; pas de troubles urinaires ; constipation chronique fonctionnelle traitée par une cuillère de TAMARINE.

EXAMEN CLINIQUE.

L'examen est strictement normal.

RADIOLOGIE (Docteur P. PAGNON, Caluire)

1° La cholecystographie intraveineuse montre une vésicule exclue avec calcul radio-opaque.

2° Le transit baryté gastroduodénal montre, au niveau de D₁, une lacune du bord inférieur évoquant une tumeur bénigne.

ENDOSCOPIE.

Docteur ROSAN, Service du Professeur M. GIRARD, Hôpital de la Croix-Rousse, réalisée le 8 avril 1975 avec gastroscope G.IF.

"Descente oesophagienne sous contrôle de la vue, muqueuse oesophagienne normale. Le cardia est à 37 cm, béant avec un signe du rouleau, mais ces constatations ont été faites alors que la malade a de nombreux efforts de vomissements.

Exploration du corps de l'estomac normale.

On franchit alors le pylore pour explorer le duodénum. Lors du retour du tube, on constate effectivement la présence d'une petite tumeur à la jonction de la face postérieure du bord inférieur du bulbe, sessile, souple, soulevée par le péristaltisme, juste derrière le pylore.

L'endoscope est alors en équilibre sur ce pylore et est souvent rejeté dans l'estomac, et comme la tumeur n'est également visible que lors du passage du péristaltisme, toutes les circonstances n'ont pas permis de faire de biopsies efficaces sur la tumeur.

On ne peut donc que confirmer sa présence, son allure bénigne, qui l'a fait ressembler à un adénome brunnérien. Les trois biopsies qui ont été pratiquées systématiquement sont passées à côté de la tumeur, pour prendre de la muqueuse bulbaire.

Au total, petite tumeur sessile d'un centimètre et demi de diamètre au niveau du bulbe duodénal ; hernie hiatale intermittante dont l'observation est gênée par les efforts de vomissements."

Pas de photographies endoscopiques.

COMPTE-RENDU OPERATOIRE.

14 Avril 1975 - opérateur : Docteur BAULIEUX
assistants : SAUMA - PHILIPPE
anesthésie : Docteur LEPINE

Diagnostic : cholecystite scléro-atrophique lithiasique + polype duodénal.

Nature de l'intervention : cholecystectomie + ablation du polype duodénal + pyloroplastie.

Compte-rendu intervention :

Incision sous costale droite.

Le bilan permet de découvrir effectivement une cholecystite, barrée par de vieilles adhérences épiploïques, assez difficiles à libérer.

Par ailleurs, on trouve le polype perceptible à la palpation. Le reste du bilan ne montre pas d'autres lésions, en particulier pas de hernie hiatale.

On pratique donc une cholecystectomie rétrograde première avec ligature séparée de l'artère et du moignon cystique. Intubation par un catheter de PEDINIELI.

Pression à 15 cm d'eau.

La radiographie montre un très bon passage cholédoco-duodénal, un cholédoque fin, une voie biliaire intra-hépatique saine. On ferme donc le moignon cystique avec une ligature au lin. Puis on pratique une incision pyloro-duodénale qui permet de pratiquer l'exérèse d'un polype de la grosseur d'une cerise environ dont l'implantation est assez large, paraissant bénin. Un point de catgut chromé, transfixiant la base.

Fermeture de l'incision en pyloroplastie type HEINEKE-MICKULICZ en un seul plan extra-muqueux mersilène 00. Un drain + 1 lame sous-hépatique sortant par une contre incision du flanc droit.

Fermeture CRINERCE X inversant.

Envoi à l'examen anatomo-pathologique du polype duodénal.

SUITES OPERATOIRES.

Docteur PHILIPPE (25 avril 1975)

Cholecystectomie + exérèse de la tumeur bénigne duodénale qui est un carcinoïde sans signes cliniques.

suites simples ;

départ après dosage 5 H.I.A.A.

Consultation dans deux mois.

1975. Dosage de l'acide 5 hydroxy indole acétique urinaire le 26 avril
Professeur DORCHE.

7 mg/l

5,2 mg/24 heures - diurèse 0,750 l.

chiffre normal : 2 à 10 mg/24 heures.

Dosage de la sérotononine sanguine 26 avril 1975, Professeur DORCHE.
0,51 micro-gramme/ml.

Chiffre normal : 0,15 à 0,40 micro-gramme/ml.

La gastrinémie n'a pas été dosée.

Docteur BAULIEUX (26 juin 1975) Va très bien - transit digestif normal.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

Professeur Agrégé J-L. VAUZELLE, Laboratoire d'Anatomie-pathologique, Hôpital de la Croix-Rousse - 69004 LYON.
(Examen : I 27 136 - 18 avril 1975).

Docteur G. BERGER.

Observation n° 2 - Photographie n° 6 (Examen I 27 136)

Transit baryté oeso-gastro-duodénal

"Lacune de D₁ évoquant une tumeur bénigne".

Observation n° 2 - Photographie n° 7 (Examen I 27 136)

H.P.S. (X 100)

Aspect typique de tumeur endocrine de type rubané, carcinoïde de type B de SOGA, type habituel rencontré dans les carcinoïdes de l'intestin primitif antérieur et les nésidioblastomes.

Observation n° 2 - Photographie n° 8 (Examen I 27 136)

Aspect après coloration de GRIMELIUS (X 250)

Les cordons tumoraux en partie nécrosés présentent une charge granulaire argyrophile polarisée à leur bordure.

Observation n° 2 - Photographie n° 9 (Examen I 27 136)

Immunofluorescence antigastrine (X 250)

La sécrétion marquée par l'antisérum est accumulée en bordure des travées cellulaires dessinant l'image typique de polarisation sécrétoire.

Observation n° 2 - Photographie n° 10 (Examen I 27 136)

Photographie 3844 (G X 4000)

Cellule à gastrine avec granules endocrines au pôle basal (petites flèches) au voisinage d'un capillaire (grande flèche).

Observation n° 2 - Photographie n° 11 (Examen I 27 136)

Photographie 3848 (G X 17000)

Aspects de granules pleins avec halo très réduit et matrice dense et homogène. Le diamètre de ces granules est variable de 230 Å à 370 Å. Présence de quelques granules en grelot avec partie centrale plus dense au sein d'une matrice granuleuse.

1° Macroscopie.

Il s'agit d'un "polype de la grosseur d'une cerise environ, dont l'implantation est assez large paraissant bénin". (Docteur BAULIEUX).

2° Microscopie. Pr. Ag. J-L. VAUZELLE.

Réponse provisoire :

" L'examen topographique de la lésion montre en effet l'apparence d'un polype. En réalité, il s'agit d'une tumeur nodulaire, enchassée dans la sous-muqueuse, refoulant sans la détruire la muqueuse duodénale parfaitement reconnaissable à sa structure villositaire et à la présence de glandes de BRÜNNER. La tumeur elle-même présente une structure endocrinienne faite de cordons épithéliaux tassés les uns contre les autres dans un stroma très grêle, représenté par de fines travées conjonctives et des capillaires sanguins. Les cellules tumorales sont cylindro-cubiques, affectant une disposition palissadique ou en rosettes. Les cytoplasmes sont faiblement basophiles, très finement granuleux, les noyaux sphériques très réguliers, jamais monstrueux ni en mitoses. D'après la coloration H.P.S. le tableau d'ensemble évoque en premier lieu un carcinoïde ou une tumeur apparentée. P.S. il s'agit d'une réponse toute, provisoire, des colorations spéciales étant nécessaires pour mettre en évidence l'argyrophilie et l'argentaffinité propres aux carcinoïdes.

Réponse complémentaire : 28 avril 1975.

- a) les colorations des mucines (P.A.S. et mucicarmin) montrent que les cellules tumorales ne sont pas muco-sécrétantes.
- b) la coloration trichromique de MASSON et l'imprégnation argentique confirment la structure endocrinienne de la tumeur.
- c) la coloration de FONTANA-MASSON montre que la tumeur n'est pas argentaffine à la différence des carcinoïdes vrais et la recherche d'une fluorescence spontanée des cellules tumorales est également négative.

Malgré la négativité de ces réactions, il s'agit probablement d'une tumeur des cellules endocrines de la paroi duodénale, peut-être non fonctionnelle".

3° Cytochimie : Docteur G. BERGER - 16 juin 1975.

Cette tumeur correspond à un "carcinoïd islet cell tumor" et "il existe après colorations de GRIMELIUS, de nombreux granules : plutôt il existait de nombreux granules ou on n'aperçoit que leur silhouette, la tumeur étant très mal conservée."

Les cellules tumorales contiennent de nombreuses granulations argyrophiles (réaction de GRIMELIUS positive alors que la réaction de HELLERSTRÖM et HELLMAN est négative), non réductrices (réaction de FONTANA-MASSON négative).

4° Caractérisation immunologique :

En immunofluorescence, le marquage du parenchyme tumoral à l'aide de sérum antigastrique est positif alors que les sérums anti-insuline et anti-sécrétine sont sans effets.

5° Microscopie électronique :

En raison d'une fixation tardive dans le liquide de BOUIN, les structures cellulaires sont assez mal visibles, la présence de granules endocrines non spécifiques est cependant indiscutable, malgré la mauvaise qualité de nos documents.

EN RESUME.

Femme de 60 ans, en bon état général, présentant depuis 3 mois des troubles digestifs variés.

La radiologie révèle la présence d'une lacune de D₁ (bord inférieur) évoquant une tumeur bénigne. Cet aspect est confirmé par l'endoscopie.

L'ablation simple de ce polype duodénal est réalisé.

L'examen anatomo-pathologique révèle la présence d'une tumeur de type carcinoïde à granules endocrines argyrophiles (GRIMELIUS), non réducteurs ; le marquage met en évidence un gastrinome ; la microscopie électronique, des granules endocrines non spécifiques des cellules à gastrine.

Les suites opératoires sont simples, les dosages hormonaux post-opératoires sont sans intérêt.

OBSERVATION N° 3

Madame DE C... Edith, 73 ans est adressée par le Docteur G. PIRON au Pavillon N de l'Hôpital Edouard Herriot le 2 octobre 1975 en raison d'un malaise. Cette dame sera transféré le même jour dans le Service de Gastro-entérologie de l'Hôtel Dieu (Professeur VACHON, Professeur Agrégé TETE).

ANTECEDENTS.

Les antécédents médicaux sont pauvres : traitement d'une hypercholestérolémie début 1975 avec épigastralgies dans le décours de ce traitement. Du point de vue chirurgical, une cholecystectomie a été réalisée il y a 4 ans et demi. Les antécédents gynécologiques et obstétricaux : des premières règles à 11 ans, huit grossesses (trois garçons et cinq filles) et une ménopause survenue sans incidents à l'âge de 50 ans.

PREMIER SEJOUR : HISTOIRE ACTUELLE.

=====

Elle débute en octobre 1974 par un amaigrissement, une anorexie, des troubles de la digestion ; depuis deux mois, apparition de douleurs de l'hypochondre droit ; enfin, depuis un mois, malaises fréquents avec crises de tachycardie ; un malaise plus important entraîne son hospitalisation le 2 octobre 1975 ; il existe à l'examen, des selles noires.

EXAMEN CLINIQUE.

L'examen clinique est subnormal : la T.A. : 130/70 mm Hg, le pouls : 96 ; il existe un subictère conjonctival.

RADIOLOGIE.

Docteur BUFFARD, 10 octobre 1975 :

"Volumineuse masse tumorale (une cerise) à contours dans l'ensemble réguliers, mais avec des dénivelés, se projetant constamment dans le bulbe duodénal sans que l'on puisse mettre en évidence de pédicule ou de passage intragastrique intermittent ; il s'agit certainement d'une tumeur, vraisemblablement d'une tumeur bénigne, mais il y a aucun argument pour penser à une tumeur d'origine gastrique accouchée par le bulbe".

Une endoscopie est donc réalisée devant ce tableau clinique et radiologique.

ENDOSCOPIE.

Docteur EVREUX, 13 Octobre 1975.

Les conclusions de cet examen sont : invagination duodénale, gastrite inflammatoire diffuse.

EN RESUME :

Professeur Agrégé TETE, le 14 octobre 1975.

"Cette malade de 73 ans a présenté le 1er octobre un malaise qui trouve son explication dans une hémorragie digestive extériorisée sous forme de moelena ; il n'y a pas de déglobulisation importante puisque l'hématocrite reste à 35-40 avec tendance à la macrocytose sur l'héмограмme et le fer sérique à 129.

On retrouve, depuis un an, une diminution de l'état général avec anorexie, amaigrissement, dyspepsie. L'éthylisme est nié. Il n'y a pas de notion de prise de médicament, pas d'hépatosplénomégalie. La biologie hépatique est normale hormis la B.S.P. Les radiographies gastro-duodénales montrent une volumineuse image bulbair qui pourrait évoquer un polype et qui correspond à une invagination de la muqueuse gastrique ; il n'y a pas d'autre lésion associée ; le lavement baryté paraît normal, on complétera par un transit du grêle".

Ce dernier examen n'apportant rien de plus au diagnostic, cette femme sort du service le 24 octobre 1975.

DEUXIEME SEJOUR.

=====

La malade est réhospitalisée le 27 janvier 1976 en vue d'un nouveau bilan. Depuis sa sortie, son état général était bon, mais brutalement, il y a un mois et demi, survenue d'un moelena. Depuis cette date, plusieurs moelenas ont été constatés, l'asthénie est importante, avec amaigrissement de trois kgs, bien que l'appétit soit conservé.

EXAMEN CLINIQUE.

Il est strictement normal ; un nouveau bilan radiologique est prescrit.

RADIOLOGIE.

Docteur BUFFARD, 28 janvier 1976.

"On retrouve, inchangée, la même image claire intrabulbaire légèrement mobile, nettement arrondie, sans élargissement du canal pylorique. Cette absence d'élargissement du canal et la fixité des contours nous font, malgré le compte-rendu antérieur d'endoscopie, reprendre notre diagnostic de polype". Un nouvel examen endoscopique est réalisé le 30 janvier 1976.

ENDOSCOPIE.

Docteur EVREUX.

Indication : contrôle d'une lacune bulbaire que l'on avait étiquetée il y a quelques semaines invagination bulbo-antrale.

L'examen est identique jusqu'au bulbe et ne montre qu'une inflammation diffuse modérée avec des plages de gastrite atrophique. On est surpris, aujourd'hui, de voir à travers l'orifice bulbaire, très facilement, une assez volumineuse néoformation de la taille d'une noix accolée à la face postérieure, dont la muqueuse est lisse et belle, n'évoquant pas macroscopiquement une affaire néoplasique, mais plutôt un gros polype sessile.

Etant donné sa position et la pusillanimité de la malade, on réalise un certain nombre de biopsies très difficilement.

Conclusion : Tumeur bulbaire accolée à la face postérieure, de la taille d'une noix, semblant à première vue bénigne.

Biopsies.

ANATOMIE-PATHOLOGIQUE DES BIOPSIES ENDOSCOPIQUES.

Docteur PALIARD, Institut Pasteur de Lyon, 77 rue Pasteur
69365 LYON Cedex 2.

Examen n° 76-59 :

"Toutes les biopsies ont ramené une muqueuse de type antrale, pratiquement normale, sauf sur un des fragments où elle est oedémateuse et peu développée ; il n'y a aucun fragment de tumeur duodénal ; aucun fragment de tumeur muqueuse ou sous-muqueuse".

Ainsi, EN RESUME.

Professeur Agrégé TETE, 3 février 1976.

"Depuis sa sortie, la malade aurait constaté à 3 reprises des selles noires, le chiffre globulaire est actuellement à 3 400 000 et la concentration en hémoglobine à 31,5. Les radiographies montrent le même aspect qu'au mois d'octobre et l'endoscopie par contre a objectivé un polype sessile".

"Il faut poser une indication d'exérèse et vérifier le grêle en peropératoire".

INTERVENTION.

Professeur GUILLEMIN, le 25 février 1976.

Indication : hémorragies digestives à répétition. Le transit oeso-gastro-duodénal montre une image caractéristique de tumeur bénigne du premier duodénum.

Anesthésie générale, intubation, médiane sous-ombilicale.

La lésion est évidente : il s'agit d'une tumeur mobile, implantée sur la face antérieure du bulbe duodénal ; il n'y a pas d'autre anomalie gastro-duodénale. On vérifie tout le grêle ainsi que le colon ; le foie est normal.

Excision de la tumeur sous forme de pyloromyotomie emportant le pied.

Fermeture en plastie aux points séparés : liganyl.

Sonde gastrique, une tuile, fermeture à l'acier.

Pièce : tumeur en bouchon sessile, se présentant comme un cylindre de 15 mm de hauteur sur 10 mm de diamètre, avec une cicatrice d'ulcère à son sommet.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

- Docteur M. GUILLAUD Laboratoire d'Anatomie-Pathologique
U.E.R. Grange-Blanche, 8, Av. Rockefeller
69373 LYON CEDEX 2

(Examen AU 1091, 4 mars 1976).

- Docteur G. BERGER.

1° Macroscopie : Professeur GUILLEMIN.

"Il s'agit d'une tumeur mobile implantée sur la face antérieure du bulbe duodénal".

2° Microscopie.

"Cette néoformation gastrique, de structure nodulaire parfaitement arrondie, est presque totalement recouverte par la muqueuse qui apparaît simplement atrophique en un point, et empiète sur la sous-muqueuse et la musculuse. Cette néoformation a une structure cordonnale formée d'éléments souvent largement anastomosés les uns aux autres, et présente une vascularisation de type endocrinien. Les cellules sont assez régulières, avec un noyau arrondi, ovalaire, à cytoplasme finement granuleux et éosinophile. Cette tumeur de caractère rubané présente un stroma habituellement fibreux avec ça et là quelques îlots lymphoïdes groupés en petits amas. Il s'agit d'une tumeur du système endocrinien diffus de type A.P.U.D.".

3° Cytochimie : Docteur BERGER.

Les cellules tumorales présentent des granules neuro-sécrétoires fortement argyrophiles (réaction de GRIMELIUS) non réducteurs (réaction de FONTANA-MASSON).

Observation n° 3 - Photographie n° 12 (Examen AU 1091)

Transit baryté oeso-gastro-duodénal

"Volumineuse masse tumorale à contours dans l'ensemble réguliers se projetant dans le bulbe duodénal"... il s'agit vraisemblablement d'une tumeur bénigne.

Observation n° 3 - Photographie n° 13 (Examen AU 1091)

Coloration H.P.S. (X 100)

Aspect endocrinoïde rubanné de la tumeur à stroma fibrohyalin accusé avec un îlot lymphoïde (flèche)

Observations n° 3 - Photographie n° 14 (Examen AU 1091)

Aspect après coloration de GRIMELIUS (X 250)

Les cordons tumoraux possèdent de nombreux granules argyrophiles inégalement distribués dans le cytoplasme cellulaire et s'accumulant électivement en bordure des cordons.

Observation n° 3 - Photographie n° 15 (Examen AU 1091)

Aspect après coloration de GRIMELIUS (X 400)

Antre au voisinage de la tumeur, présence de trois cellules argyrophiles visibles au sein de la muqueuse antrale (flèches) elles correspondent aux cellules gastrino-sécrétantes repérées par marquage avec sérum antigestrine.

Observation n° 3 - Photographie n° 16 (Examen AU 1091)

Immunofluorescence antigastrine (X 250)

Les cellules tumorales sont pour la plupart marquées par le sérum antigastrine et leur charge est variable d'un élément à l'autre.

Coupe témoin - Photographie n° 17

Muqueuse antrale humaine marquée par le sérum antigastrine
(X 250)

Nombreuses cellules à gastrine à la partie moyenne des glandes s'orientant vers la lumière des tubes.

4° Caractérisation immunologique : Docteur BERGER.

Cette réaction montre qu'il s'agit d'un gastrinome dont les cellules sont riches en gastrine.

EN RESUME.

Femme de 73 ans, en bon état général, présentant depuis 4 mois environ de petites hémorragies digestives extériorisées sous forme de moelena.

La radiologie objective une lacune de D₁ évoquant une tumeur bénigne.

L'endoscopie, réalisée lors d'un premier séjour, se solde par un échec : le diagnostic porté sera celui d'invagination duodénale ; lors d'un nouveau bilan, trois mois plus tard, cet examen confirmera les constatations radiologiques.

L'intervention découvre une tumeur mobile, implantée sur la face antérieure du bulbe duodénal ; l'ablation en est réalisée.

L'examen anatomo-pathologique met en évidence une tumeur de structure endocrinienne, étendue à la muqueuse et la sous-muqueuse, empiétant sur la musculieuse, composée de cellules argyrophiles, non argentaffines.

La caractérisation immunologique objective un gastrinome.

Les suites opératoires sont simples.

TROISIEME PARTIE

COMMENTAIRES SUR NOS TROIS CAS D'ORDRE SYNTHETIQUE

A

GASTRINOMES SILENCIEUX

=====

REVUE DE LA LITTERATURE

=====

Les tumeurs carcinoïdes de la région duodéno-pancréatique parmi lesquelles étaient classés jusqu'en 1974 les gastrinomes silencieux, sont des tumeurs rares puisque JOUANNEAU et MALAFOSSE (63) en colligent 65 cas dans la littérature en 1971.

GODWIN (47) en 1975, analysant 2837 cas de tumeurs carcinoïdes fichées au National Cancer Institute, précise que le pourcentage de localisations duodénales est de 1,77 % pour E.R.G. (End Results Group) ; 2,27 % pour T.N.C.S. (Third National Cancer Survey).

Dans certains cas, ces carcinoïdes comportent un syndrome clinique et biologique évoquant un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON : 8 observations sur 21 de "carcinoïd islet cell tumor" du duodénum colligées par WEICHERT et Coll. - 1971 (148) étaient associées à un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

Cependant, la majorité des carcinoïdes de cette région ne comportent aucun syndrome clinique précis ; nous les qualifions de silencieux.

Une partie de ces tumeurs correspondant à des gastrinomes silencieux (silent gastrinoma de PEARSE - 105).

La nature gastrinique de ces néoplasmes ne peut être prouvée que par trois méthodes :

- le dosage radio-immunologique dans le sang ;
- l'analyse des extraits tumoraux avec dosage radio-immunologique ;
- le marquage en immunofluorescence avec un sérum anti-gastrine.

La rareté des gastrinomes silencieux est en fait relative, car la caractérisation immunologique de la sécrétion des tumeurs de type carcinoïde, des "carcinoïd islet cell tumor" et, à la limite, des nésidioblastomes pancréatiques, est rarement pratiquée ; de plus, son introduction en histopathologie est récente, Mc GUIGAN - 1968 (79).

Nous apportons trois observations personnelles de gastrinomes silencieux antro-duodénaux et trois observations sont colligées dans la littérature.

I. GASTRINOMES SILENCIEUX ANTRO-DUODENaux :

1) PEARSE et Coll. - 1974 (105)

réalisent une étude cytochimique, immunohistochimique et ultrastructurale de 46 tumeurs classées sur des critères morphologiques "tumeurs carcinoïdes" ou "carcinoid islet cell tumors" : dans 16 cas, il n'a pas été possible de mettre en évidence la présence d'un polypeptide hormonal actuellement connu ; cependant 10 gastrinomes sont identifiés, dont un à localisation duodénale, découvert à l'autopsie chez un homme de 83 ans ; et deux autres, à localisation intestinale.

Le contexte clinique et biologique, les caractères cytochimiques et ultrastructuraux des cellules tumorales ne sont pas précisés. La caractérisation immunologique des hormones synthétisées par ces tumeurs de type carcinoïde est d'importance capitale.

2) STREMPLE - 1975 (134)

présente l'observation d'un gastrinome duodénal associé à une hémorragie digestive ; l'étude cytochimique de la tumeur est réalisée : les cellules tumorales sont argyrophiles (la réaction de GRIMELIUS est positive, mais celle de HELLERSTRÖM-HELLMAN est négative). La "qualification" de la sécrétion de cette tumeur a mis en évidence la présence de gastrine au niveau du parenchyme.

Cependant, l'association ou non d'un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON n'est pas précisée.

3) LARSSON et Coll. - 1975 (68)

citent l'observation (cas n° 8) d'un homme de 65 ans présentant un carcinome gastrique, et dont l'autopsie révèle un petit nodule inclus dans la sous-muqueuse duodénale, présentant l'aspect histologique des tumeurs endocrines du pancréas.

Beaucoup de cellules de ce nodule ont une immunofluorescence antigastrique assez intense ; aucune ne possède une immunofluorescence antiglucagon ni anti-insuline. La plupart des cellules présentent une forte "formalehyde-ozone induced fluorescence".

II. GASTRINOMES SILENCIEUX DU PANCREAS :

- a) De telles tumeurs existent au niveau du pancréas.
 * BERGER : 1 cas personnel découvert à l'autopsie.

Beaucoup plus souvent sont signalées des tumeurs endocrines du pancréas avec un syndrome clinique et biologique évoquant la sécrétion d'une hormone (insuline, ACTH...) On retrouve alors en immunofluorescence non seulement des cellules produisant cette hormone, mais aussi des cellules à gastrine.

* L'observation de PEARSE et Coll. - 1974 (105)

concerne la métastase hépatique d'un apudome pancréatique responsable d'un syndrome de CUSHING. La tumeur contient à la fois de l'ACTH et de la gastrine, et l'ultrastructure révèle une double population cellulaire.

* L'observation de GRIMELIUS - 1975 (56)

Les auteurs signalent que les "islets cell tumors" asymptomatiques ne sont pas exceptionnelles dans le matériel d'autopsie.

13 adénomes certains et 4 possibles, chez 11 patients, sont découverts à l'occasion de l'autopsie de 1386 adultes. Ces adénomes possèdent des cellules de type non B comportant toujours le type A₂, et parfois le type A₁. L'étude en immunofluorescence n'a pas été réalisée.²

b) Au sein d'une tumeur, les cellules peuvent être responsables d'une sécrétion bruyante et d'une sécrétion "silencieuse".

* L'observation de PEARSE et Coll. - 1974 (106)

concerne une tumeur carcinoïde pancréatique possédant un seul type cellulaire, positif avec l'antigastrine et avec l'anti-ACTH.

Cliniquement, il s'agissait d'un syndrome de CUSHING sans aucun signe clinique du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

Les taux d'ACTH et de gastrine sériques étaient élevés.

B

PRINCIPAUX CARACTERES COMMUNS DES

=====

GASTRINOMES SILENCIEUX : PORTRAIT TYPE

=====

I. CONDITIONS DE DECOUVERTE (tableau 4) :

Il s'agit le plus souvent d'une découverte chirurgicale ou nécropsique, d'une tumeur de type endocrine de siège gastro-duodénal ou pancréatique, isolée ou, parfois, dans un contexte polyendocrinien.

Les éléments d'orientations sont inconstants.

- ulcère duodénal associé,
- hyperchlorhydrie isolée,
- hypergastrinémie isolée.

	OBSERVATION N° 1	OBSERVATION N° 2	OBSERVATION N° 3
<u>ETIOLOGIE CLINIQUE</u>	Sexe féminin, âge 47 ans, douleurs épigastriques et sous costales D ; vomissements - diarrhée. Amaigrissement 3 kgs	Sexe féminin, âge 60 ans anorexie, nausées, algies hypochondre D (vésicule biliaire exclue) amaigrissement 2 kgs	Sexe féminin, âge 73 ans, moelenas répétés avec lipothymies. anorexie. amaigrissement.
<u>BILAN BIOLOGIQUE</u> syndrome de Z.E.	non pratiqué	Dosage 5 H.IAA urinaire et sérotonine en post-opératoire (dosages subnormaux)	non pratiqué
<u>RADIOLOGIE</u> transit baryté oeso-gastro-duodénal	Lacune D ₁ , bord supérieur, évoquant une tumeur bénigne	Lacune bord inférieur de D ₁ évoquant une tumeur bénigne	Lacune de D ₁ évoquant une tumeur bénigne
<u>ENDOSCOPIE</u> (diagnostic)	tumeur bénigne (lipome ou adénome brun-nerien)	Tumeur bénigne (adénome brunnerien)	1er examen : échec 2e examen : tumeur bulbaire en principe bénigne
<u>BIOPSIES</u> <u>ENDOSCOPIQUES</u>	Absence de parenchyme tumoral	Absence de parenchyme tumoral	Absence de parenchyme tumoral
<u>TYPE</u> <u>D'INTERVENTION</u>	Tumorectomie + gastrectomie partielle	Cholecystectomie + ablation du polype duodénal + pyloroplastie	Tumorectomie
<u>EVOLUTION</u>	Favorable (recul 16 mois)	Favorable (Recul 13 mois)	Favorable (Recul 3 mois)

Tableau n° 4 : Résumé clinique de nos 3 observations.

II. CARACTERES ANATOMO-PATHOLOGIQUES :

1) MACROSCOPIE. - Tableau n° 5 -

a) Localisation :

La localisation de nos trois gastrinomes silencieux : premier duodénum (observation 1 et 2), région pylorique (observation 3), correspond à celle habituelle des cellules à gastrine : antre et duodénum surtout : BERGER (7).

PEARSE et Coll. - 1974 (105) ont cependant décrit deux cas de gastrinomes intestinaux dont un au moins silencieux, et certains nésidioblastomes "non fonctionnels" du pancréas correspondent en fait à des gastrinomes silencieux (BERGER, 1 cas personnel).

b) Taille :

Dans les 3 cas, la tumeur est de petite taille (environ une cerise), parfois ulcérée, et associée à un ulcère duodénal.

c) Topographie :

Ces différentes tumeurs sont limitées en profondeur par la musculature, sauf dans l'observation 3 où elle enpiète légèrement sur cette couche.

2) DIAGNOSTIC D'HISTOPATHOLOGIQUE CLASSIQUE.

Ce diagnostic est en fait facile : ces tumeurs sont constituées de rubans ou de massifs cellulaires, parfois ornés de rosettes ou de tubules : les cellules sont régulières, à cytoplasme abondant, à noyau rond. Le stroma est riche en vaisseaux. L'aspect est typiquement endocrinien, correspondant au carcinoïde du type B de SOGA et TAZAWA (126).

Lorsque cette tumeur est rencontrée dans le pancréas, on parle de nésidioblastome ; au niveau du tube digestif, elle correspond à une tumeur carcinoïde. Le terme "carcinoid islet cell tumor" est réservé à certaines tumeurs duodéno-pancréatiques à localisation intermédiaire ou ambiguë.

3) DEMONSTRATION DE LA PRESENCE DE GASTRINE AU NIVEAU DU PARENCHYME TUMORAL.

C'est le temps capital du diagnostic d'un gastrinome silencieux ; les signes cliniques d'hypergastrinémie étant absents et le dosage radio-immunologique de la G.I.R. n'étant pas d'usage courant.

	OBSERVATION N° 1	OBSERVATION N° 2	OBSERVATION N° 3
<u>MACROSCOPIE</u> Localisation Taille Topographie	D ₁ bord supérieur "une griotte" muqueuse et sous-muqueuse respect de la musculieuse	D ₁ bord inférieur "une cerise" tumeur nodulaire enchassée dans le sous-muqueuse	face ant. bulbe duodénal 15 mm x 10 mm empiète sur la sous-muqueuse et la musculieuse
<u>MICROSCOPIE (HPS)</u> <u>Architecture</u>	Lobules de cellules tumorales qui se groupent en petites rosettes autour d'ébauches de cavités dont les lumières sont virtuelles	Cordons épithéliaux tassés les uns contre les autres, avec disposition en palissades ou en rosettes.	Cordons cellulaires anastomosés les uns aux autres
<u>Cytologie</u>	Cellules basophiles régulières, cubiques ou cylindriques sans atypie nucléaire notable.	Cellules cubo-cylindriques à cytoplasme faiblement basophile et très finement granuleux, à noyaux sphériques, absence de monstruosités nucléaires et de mitoses	Cellules régulières avec un noyau arrondi, ovalaire, à cytoplasme granuleux et éosinophile.
<u>Stroma réaction</u>	Fibreuse et vasculaire	grêle	stroma fibreux avec amas lymphoïdes
<u>METASTASES</u>	Absence	Absence	Absence

Tableau n° 5 : Caractères macroscopiques et microscopiques de nos 3 gastrinomes silencieux.

La présence de gastrine est révélée par diverses méthodes de valeur inégale.

a) Histochimie : - tableau n° 6 -

Cette méthode est insuffisante pour faire le diagnostic de gastrinome silencieux ; elle n'est pas spécifique, mais a néanmoins une grande valeur d'orientation.

On utilise surtout des réactions d'argyrophilie et d'argentaffectivité (l'hématoxyline au plomb et la métachromasie masquée nécessite des fixateurs particuliers).

Selon le type des cellules endocrines concernées, ces réactions seront positives ou négatives (tableau n° 14).

Ainsi, les cellules à gastrine sont en général non argento-réductrices (réaction de FONTANA - MASSON négative), argyrophiles avec la réaction de GRIMELIUS (faiblement), mais pas avec la réaction de HELLERSTRÖM et HELLMAN.

Cette méthode permet seulement d'éliminer :

- une tumeur à sérotonine (réaction FONTANA-MASSON positive),
- un insulinome (réaction de GOMORI positive).

Les cellules tumorales de nos trois gastrinomes silencieux ont des caractéristiques cytochimiques identiques à celles des cellules à gastrine.

b) Ultrastructure : - tableau n° 6 -

La microscopie électronique, rarement pratiquée, n'apporte que peu de renseignements. Les caractères ultrastructuraux des granules neuro-sécrétoires n'étant pas spécifiques, PEARSE et Coll. - 1974 (105).

L'observation n° 2 a pu faire l'objet d'une étude ultrastructurale mais les conditions étaient peu favorables en raison d'une fixation tardive dans le liquide de BOUIN. Des granules endocrines sont néanmoins visibles au pôle vasculaire des cellules : aucun de ces granules ne ressemble à ceux des cellules B ou des cellules entérochromaffines : c'est l'aspect habituel de granules "anonymes" ne reproduisant pas exactement l'aspect de ceux des cellules D ou G normales, CREUTZFELDT (28).

c) Caractérisation immunologique :

C'est le seul procédé valable - tableaux 7 et 8 -

Une tumeur de type carcinoïde ou nésidioblastome (ou apparentée), en l'absence de signes cliniques d'hypergastrinémie, peut être qualifiée de gastrinome silencieux si on démontre la présence de gastrine :

- soit par dosage radio-immunologique de la G.I.R. (gastrine immuno-réactive)

- . dans le sérum,
- . dans le sang veineux efférent de la tumeur,
- . dans les extraits tumoraux (ce qui nécessite une congélation de la tumeur, la fixation dans le liquide de BOUIN étant inadéquate).

- soit par IMMUNOFLUORESCENCE TISSULAIRE

Méthode la plus pratiquée.

Le fragment tumoral doit être fixé au BOUIN, ou dans le M.F.F. (méthanol-free-formaldehyde), ou encore congelé.

Les antisérums doivent être spécifiques : des réactions témoins doivent être pratiquées.

III. THERAPEUTIQUE ET EVOLUTION :

Le geste chirurgical, le diagnostic étant le plus souvent non soupçonné avant l'intervention et l'examen anatomo-pathologique, a consisté en une simple tumorectomie, associée dans 1 cas, à une gastrectomie partielle. Cette attitude paraît légitime à ISENBERG et Coll. - 1973 (61) en ce qui concerne les gastrinomes (responsables d'un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON) bien limités du pancréas et du duodénum, leur évolutivité semblant moindre.

Une surveillance ultérieure de la gastrinémie est souhaitable.

L'évolution est souvent favorable (nos 3 observations ne bénéficient cependant pas d'un recul suffisant) ; des métastases son possibles. A long terme, se pose le problème de l'évolution vers un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

REACTIONS	OBSERVATION 1	OBSERVATION 2	OBSERVATION 3
GRIMELIUS (1968)	+	+	+
HELLERSTRÖM HELLMAN	0	0	0
FONTANA-MASSON	0	0	0
MICROSCOPIE ELECTRONIQUE	non pratiquée	granules neuro- sécrétoires	non pratiquée

Tableau n° 6 : Gastrinomes silencieux antro-duodénaux.
Histo chimie et ultrastructure.

		OBSERVATION 1	OBSERVATION 2	OBSERVATION 3
IMF	TUMEUR	+	+	+
ANTI	MUQUEUSE ANTRE	-	-	+
GASTRINE	MUQUEUSE DUODENUM	+	+ (rares)	(ulcérée)
IMF	ANTI-INSULINE	0	0	?
	ANTI-SECRETINE	0	0	?

Tableau n° 7 : Immunofluorescence tissulaire
antigastrine - antisécrétoire - anti-insuline
(tumeurs et muqueuses voisines)

IMMUNO-FLUORESCENCE (fix : BOUIN)	ANTI GASTRINE	ANTI INSULINE
<u>TISSUS NORMAUX</u> ANTRE-DUODENUM . Cobaye } . Rat } . Homme } PANCREAS ENDOCRINE . Homme } . Rat } FUNDUS	 + 0 0	 0 + 0
<u>TUMEURS</u> ZOLLINGER-ELLISON (2 cas) Insulinome (1 cas) Carcinoïdes bronchiques (2 cas)	 + 0 0	 0 + 0

antigastrine humaine I de synthèse : unité INSERM U 45 (réf. C 7 D)
anti-insuline de porc : HYLAND
anti-sécrétine : unité INSERM U 45.

Tableau n° 8 : Antisérums, nature - origine - témoins.

C

COMPARAISON AVEC LES CARACTERES DES GASTRINOMES

=====

FONCTIONNELS ANTRO-DUODENaux

=====

Deux types de gastrinomes fonctionnels sont actuellement connus.

1) GASTRINOMES FONCTIONNELS TYPQUES :

Certains ont fait l'objet d'une étude anatomo-pathologique complète (tableau n° 9) ; d'autres ne comportent qu'une étude très réduite (tableau n° 10). Ils sont tous responsables d'un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.

2) GASTRINOMES FONCTIONNELS ATYPIQUES OU "DEMI-SILENCIEUX" :

Ces gastrinomes présentent tous un syndrome clinique atypique.

- L'observation de LARSSON et Coll. - 1973 (67) concerne un homme de 66 ans présentant un ulcère de la région duodéno-pylorique et des antécédents ulcéreux duodénaux. Lors de la vagotomie associée à une pyloroplastie, on découvre une petite tumeur de la paroi pylorique, sans lésion tumorale à la palpation du pancréas ; l'anatomie-pathologique montre qu'il s'agit d'un gastrinome antro-pylorique ; l'immunofluorescence antigastrine est positive alors que les sérums anti-insuline et anti-glucagon sont sans effet ; la réaction de GRIMELIUS est positive, alors que celle de HELLERSTRÖM-HELLMAN est négative. Cet homme ne présentait pas de syndrome de ZOLLINGER-ELLISON typique.

- On peut en rapprocher les observations moins complètes SINGLETON et Coll. - 1965 (123)

Le tableau clinique, diarrhée chronique, était en rapport avec une tumeur non argentaffine duodénale.

Un "islet cell adenoma" était responsable d'un tableau

Année	Auteurs	Nombre d'observations	Localisation	Métastases		CYTOCHIMIE			CARACTERISATION IMMUNOLOGIQUE			GRANULES (ultrastructure)
						G	HPB	HH	Gastrine	Insuline	Glucagon	
1975	CREUTZFELDT (28)	3 Bra... Dus... We...	Duodénum Duodénum Duodénum	+	0	+		-	+	0	0	type cellule G+ atypiques ?
				+	0	+		-	+	0	0	
				0	?	+		-	+			
1974	BHAGAVAN et Coll. (9) ARNOLD et Coll. (1) FRIESEN et Coll. (41)	Observations publiées par CREUTZFELDT 1	Ancre (multiples foyers) Duodénum Cas n° 1	0	0	+	+	-	non pratiquée			Type cellule G
				+		+	+	-	+			
1972	ROYSTON et Coll. (117)		Estomac			+			+			

Tableau n° 9 : Gastrinomes antro-duodénaux responsables d'un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON comportant une étude anatomo-pathologique complète.

Revue de la littérature.

Légende : H.H. = réaction de Hellerström-Hellman.
 HPB = Hématoxyline plombique.
 G = Grimelius.

Année	Auteurs	Nombre d'observations	Clinique	Anatomie-pathologique	Métastases
1973	ISENBERG et Coll. (61) (Z.E. tumor registry)	103 "duodénal wall tumor"	syndrome de Z.E.	48 tumeurs isolées ; 24 avec tumeur pancréatique ; 5 avec hyperplasie îlots Langerhans	N (+) 26 cas
1973	HOFMAN et Coll. (59)	Revue de la Littéra- ture			
1972	OBERHELMAN (89)	11 "ulcerogenic tumors"		tumeurs non argentaffines dérivés des îlots Langerhans	
1971	WEICHERT et Coll. (148)	48 observations	syndrome de Z.E.	"carcinoid islet cell tumor"	
	MOINET (86)	5 observations	syndrome de Z.E.	pancréas aberrant duodénal	N + (2 obser- vations)
1969	SCHULTE et Coll. (120)	1 observation	syndrome de Z.E.	"islet cell tumor"	N = 0 M = 0
1968	THOMPSON et Coll. (135)	1 observation	syndrome de Z.E.	"carcinoid islet cell tumor"	N = 0 M = 0
1967	WEICHERT et Coll. (146)	16 observations 3 autopsies	syndrome de Z.E. (6 cas)	"carcinoid islet cell tumor"	
1966	GUIDA et Coll. (57)	1 observation	syndrome de Z.E.	carcinoïde	
1964	OBERHELMAN (87) (88)	9 observations	syndrome doulou- reux type Z.E.	Tumeurs non argentaffines dérivés des îlots Langer- hans	M + 1 cas N + 3 cas
	BRYANT et Coll. (19)	1 observation	syndrome de Z.E.	"islet cell tumor"	N = 0 M = 0
1960	GERBER et Coll. (45)	1 observation	syndrome de Z.E.	"duodénal carcinoid" asso- cié à une tumeur des cellu- les non B pancréas	M = + N = +

Tableau n° 10 : Gastrinomes duodénaux responsables d'un syndrome de Z.E. comportant une étude anatomo-pathologique incomplète revue de la littérature.

- de gastro-duodénite, observation de GOODMAN - 1964 (49)
- de malabsorption, observation de SPENCER et Coll. 1975 (133).

EN CONCLUSION :

Si nous comparons nos gastrinomes silencieux aux gastrinomes fonctionnels typiques ou atypiques, nous voyons que du point de vue morphologique, il s'agit de tumeurs de type carcinoïde ; les caractères cytochimiques sont les mêmes, à savoir une réaction de GRIMELIUS faiblement positive, une réaction de HELLERSTRÖM-HELLMAN négative ; la réaction d'argento-réduction de FONTANA-MASSON est négative. L'immunofluorescence antigastrine a un rôle capital dans l'identification de telles tumeurs. L'ultrastructure met en évidence des granules neuro-sécrétoires dont les caractères sont variables, non spécifiques.

QUATRIEME PARTIE

HISTOGENESE

A. L'Histogénèse des gastrinomes a été surtout envisagée, jusqu'ici, à propos de leur localisation pancréatique :

Les cellules alpha, et surtout delta, des îlots ont été incriminées, tandis qu'ailleurs on souligne la ressemblance des cellules tumorales avec les cellules à gastrine G de l'antra.

Aujourd'hui, de l'impossibilité de démontrer la présence de cellules à gastrine dans le pancréas normal, est née l'hypothèse suivante : CREUTZFELDT et Coll. 1975 (28), : les gastrinomes pancréatiques procèderaient de cellules mères indifférenciées (undifferentiated germ cell, undifferentiated precursor cell) des ductules. Cette conception éclairerait en outre la présence possible d'un contingent insulino-gène dans la tumeur.

B. S'agissant par contre des gastrinomes de la paroi duodénale ou de l'antra, le problème se pose dans des conditions différentes :

Dans la mesure où n'existe aucune connection apparente entre la tumeur et le pancréas, et où aucun pancréas aberrant ne jouxte la tumeur, il paraît opportun d'en rechercher le point de départ au niveau de la muqueuse gastro-duodénale. A charge les 4 points suivants :

1) Ces tumeurs entrent effectivement en contact étroit avec les glandes de la muqueuse (ou de la sous-muqueuse).

2) Dans cette région, la muqueuse digestive abrite l'essentiel des cellules à gastrine (2/3 siégeant au niveau de l'antra, et 1/3 au niveau du duodénum).

3) Ces éléments, bien que très différenciés, se multiplient assez activement (comme le confirme le marquage à la thymidine Tritiée (T. LEHY et G. WILLEMS - 1975 (71), et peuvent s'hyperplasier dans divers états pathologiques (la maladie de BIERMER).

4) Enfin, quelle que soit l'origine embryologique de la population endocrine digestive (entodermique ou neuroectodermique), elle paraît être la même dans le pancréas et la muqueuse gastro-duodénale, colonisés par les mêmes cellules endocrines : il n'y a donc pas d'opposition fondamentale entre les tumeurs nées de l'un ou de l'autre.

C. Dès lors, il apparaît des analogies frappantes avec le problème, abordé par P. MASSON, concernant l'histogénèse des carcinoïdes argento-réducteurs (à sérotonine) de l'appendice : dans les 2 cas, il s'agit de tumeurs endocrines à développement sous-muqueux, venant au contact d'une muqueuse qui abrite des cellules endocrines de même type, mais sans qu'existe apparemment de rapport de continuité entre la tumeur et la muqueuse.

On sait de quelle façon P. MASSON (77), s'aidant de l'observation minutieuse des coupes et des colorations argentiques, a résolu le problème : Des cellules endocrines argyrophiles migrent en profondeur depuis les cryptes de LIEBERKÜHN, et, parvenues au contact du plexus sous-glandulaire, deviennent argento-réductrices et se multiplient au sein d'un névrome, donnant naissance au carcinoïde.

Plus récemment, la pathologie animale nous a fourni en outre un modèle permettant de préciser l'histogénèse des carcinoïdes histamino-sécréteurs gastriques qui se développent spontanément lors du vieillissement de certains rongeurs Africains, *Praomys Natalensis* (125). La tumeur naît aussi de certaines cellules argyrophiles de la muqueuse, mais il existe ici une étape préalable d'hyperplasie simple de ces éléments, dont les amas s'isolent ensuite des tubes glandulaires, et s'enfoncent à travers la *muscularis mucosae*.

Chez l'homme, l'observation de BLACK et HAFFNER - 1968 (12) concernant un carcinoïde gastrique silencieux offre également la juxtaposition d'images d'hyperplasie de cellules argyrophiles et de foyers tumoraux de même type.

D. Aussi, nous nous sommes attachés à préciser les relations de ces trois gastrinomes avec la muqueuse pyloro-duodénale de voisinage.

En technique courante, il est aisé d'observer la propagation de petits cordons tumoraux dans les espaces conjonctifs entre les glandes de LIEBERKÜHN, de BRÜNNER et les glandes antrales.

Par contre, il faut examiner de nombreuses coupes pour mettre en évidence en quelques points, dans les 3 cas, des images de continuité entre la tumeur et les structures épithéliales : les colorations argentiques facilitent beaucoup cette recherche. Les cordons tumoraux argyrophiles s'abouchent dans les tubes glandulaires, les colonisent en s'appuyant sur la basale ; ils dessinent ainsi un ruban continu de 4 ou 5 cellules, ou se dispersent par cellules isolées parmi les cellules épithéliales voisines, ou encore forment un amas plein.

Dans tous les cas, (illustré dans les figures 18 à 21), l'examen en IMF, retrouve des aspects identiques, et confirme que les cellules argyrophiles en cause sont bien des cellules gastrine.

Par ailleurs, il n'est pas rencontré d'anomalies quantitatives appréciables des cellules à gastrine "normales" au niveau des muqueuses antrales ou duodénales voisines (pas d'image d'hyperplasie notamment).

Observation n° 2 - Photographie n° 18 (Examen I 27 136)

Immunofluorescence antigastrine (X 250)

Région limitrophe entre la tumeur en haut et à gauche et la muqueuse duodénale à droite. A ce niveau, on observe une glande de BRÜNNER au revêtement intestinal métaplasique, dont la portion juxta-tumorale est revêtue de cellules peu différenciées possédant une charge gastrinique basale (flèches) (hyperplasie précessive ou perméation secondaire).

Observation n° 1 - Photographie n° 19 (Examen 530-986)

Aspect après coloration de GRIMELIUS (X 100)

On observe dans les glandes de BRÜNNER et les cryptes, des cellules à gastrine (petite flèche), en certains points les cordons tumoraux viennent au contact des glandes pourvues de cellules à gastrine s'enfonçant entre elles en coin (grande flèche).

Observation n° 1 - Photographie n° 20 (Examen 530-986)

Argento-réduction de FONTANA-MASSON (X 250)

La photographie intéresse la jonction entre la tumeur en haut et à gauche, et la muqueuse duodénale à droite.

La muqueuse duodénale comporte deux cellules argento-réductrices (petite flèche), à gauche les cordons tumoraux ne réduisant pas l'argent et s'abouchent avec la lumière d'une glande de BRÜNNER (grande flèche).

Cette image traduit vraisemblablement une simple perméation de la tumeur dans la muqueuse saine de voisinage plutôt que sa naissance in situ.

Observation n° 1 - Photographie n° 21 (Examen 530-986)

Coloration H.P.S. (X 400)

Région limitrophe entre la tumeur à gauche et les glandes de BRÜNNER à droite, noter la propagation d'un lobule tumoral dans la paroi d'une glande avec deux cellules endocrinoïdes peuplant son revêtement (petites flèches).

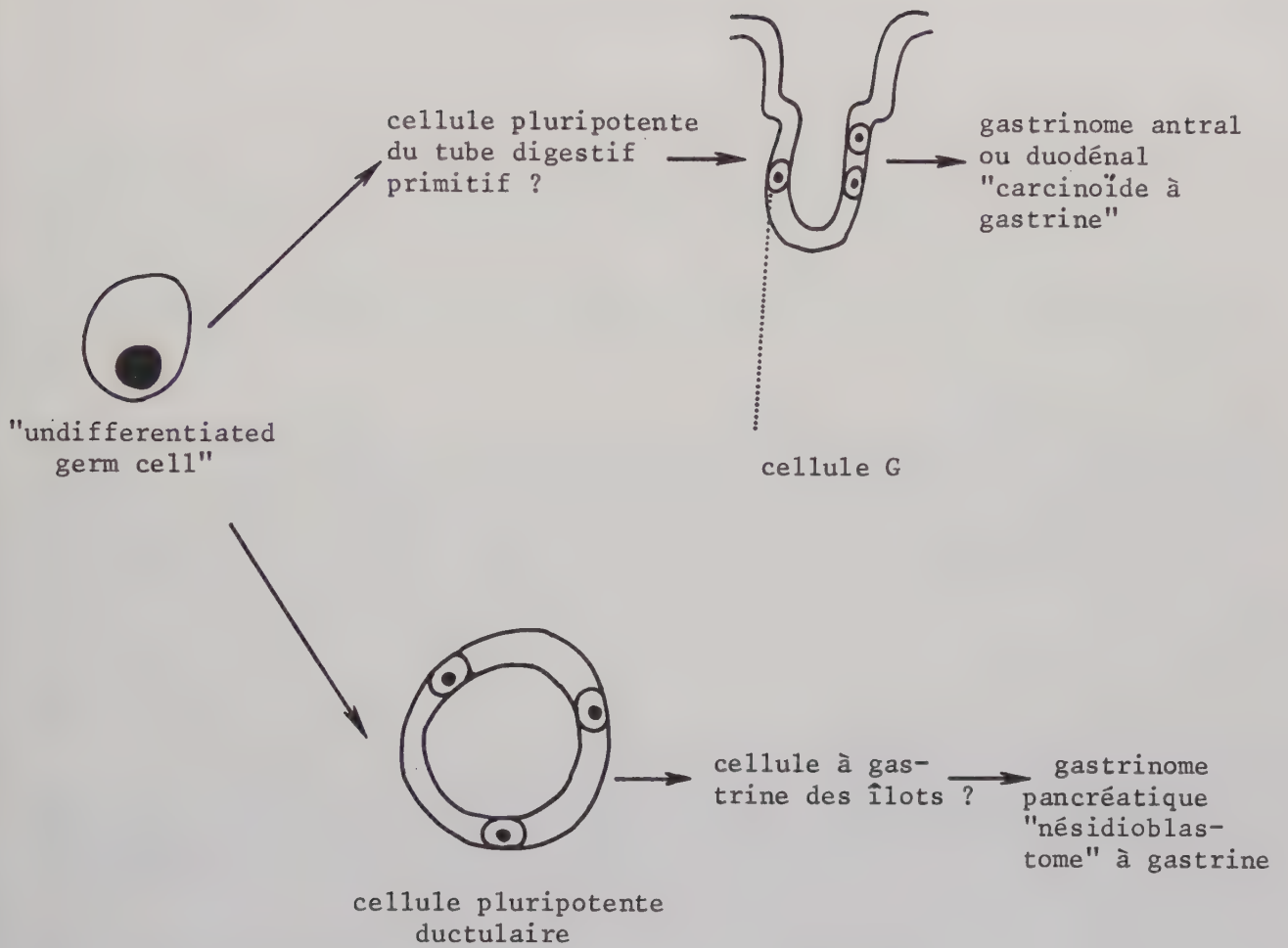


Schéma n° 11 : Histogénèse des gastrinomes.

E. L'interprétation de pareilles images n'est pas univoque : en effet, s'agissant de processus tumoraux déjà avancés, et non de lésions "incipiens" il faut faire la part des deux processus.

S'agit-il de perméation des cordons tumoraux à travers la muqueuse, avec colonisation des glandes ? Ce phénomène est assez rarement observé dans les tumeurs malignes qui détruisent habituellement les structures de voisinage (exception faite de la maladie de PAGET mammaire). Il peut être comparé aux images de colonisation élective des plexus et des nerfs par les carcinoïdes appendiculaires. "Les cellules carcinoïdiennes qui prolifèrent conservent longtemps leur neurotropisme exclusif : dans les nerfs, elles sont comme chez elles. Elles les envahissent sans les détruire".

P. MASSON (78) p. 539. Pourquoi les cellules des gastrinomes ne seraient-elles pas "comme chez elles" dans le fond des glandes antrales ou intestinales, si elles en sont nées ?

L'absence de neurotropisme, au contraire, ne justifie pas le fait que, contrairement à la sérotonine (à effet local), la gastrine est une hormone d'effet général : les cellules à gastrine échappent d'ailleurs au contrôle nerveux, et paraissent sensibles à l'acidité gastrique directement par le biais de leurs microvillosités.

Ainsi, même si certaines de ces images correspondent à une extension centrifuge de la tumeur, elles prennent la signification d'une "endophytie" à l'envers, constituant un argument indirect en faveur de leur origine à partir de la muqueuse.

Au demeurant, d'autres aspects évoquent la multiplication et le débouchage local des cellules à gastrine (comme dans la figure 18) illustrant la coexistence, dans une même glande, d'un revêtement de type intestinal et d'un épithélium à cellules cubiques, paraissant peu différencié mais comportant une charge gastrinique basale). Ces aspects équivalent aux images signalées dans l'observation de BLACK et HAFFNER (12).

EN CONCLUSION :

On pense que la population endocrine du tube digestif et du pancréas est mise en place à partir des cellules souches multipotentes (Leur origine entodermique ou neuroectodermique demeurant par ailleurs discutée. PEARSE et POLAK - 1971 (102) - PEARSE et Coll. - 1973 (104).

Cette notion nous conduit à proposer une conception uniciste, valable pour tout gastrinome quelle que soit la localisation.

Ces tumeurs procèderaient soit des cellules souches pluripotentes, soit des cellules spécialisées qui en dérivent (cellules à gastrine), à tout moment de l'évolution de la première vers la seconde.

Ainsi, les gastrinomes pancréatiques naîtraient des cellules souches pluripotentes des ductules ; les gastrinomes aberrants (intestin, parathyroïde) dériveraient des cellules équivalentes des bourgeons entodermiques et de leurs dérivés. Enfin, les gastrinomes en rapport avec une muqueuse gastrino-sécrétante (antre, premier duodénum) procéderaient des cellules G au moment de leur renouvellement (schéma n° 11).

On conçoit dès lors que certains de ces gastrinomes soient des processus multicentriques, touchant pancréas et duodénum par exemple, comme le souligne ZOLLINGER et Coll. - 1974 (153), et parfois multihormonaux (dans la mesure où sont intéressées des cellules mères destinées à diffuser et à se différencier).

CINQUIEME PARTIE

PATHOGENIE

Le fait que certains gastrinomes ne sont pas fonctionnels est actuellement mal expliqué. Nous pouvons seulement émettre quelques hypothèses :

La TAILLE REDUITE de nos trois gastrinomes explique peut-être leur silence clinique. La synthèse hormonale serait faible et n'entraînerait pas une symptomatologie importante évoquant un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON. Le dosage immunologique de la gastrine n'a pas été pratiqué ; la gastrinémie était peut-être légèrement supérieure à la normale.

Le FUNDUS GASTRIQUE non étudié dans nos trois observations, n'était peut-être pas réceptif à la gastrine, cette hormone agissant par son intermédiaire.

La FORME MOLECULAIRE DE LA GASTRINE est peut-être en cause, le type de gastrine synthétisé n'ayant aucune action sur le fundus.

Le STOCKAGE de la gastrine au niveau du parenchyme tumoral peut expliquer le silence clinique.

La SOMATOSTATINE peut inhiber la sécrétion de gastrine par la tumeur ; l'organisme par un mécanisme de régulation ferait ainsi face à cette hypersécrétion de gastrine.

La DEGRADATION rapide de la gastrine est peut-être en cause ; le duodéno-pancréas est drainé par la veine porte mais le rôle du foie dans l'inactivation de la gastrine est mineur.

On peut rapprocher la pathogénie des gastrinomes silencieux de celle des carcinoïdes à sérotonine : le syndrome carcinoïdien n'apparaît jamais pour des tumeurs de très petite taille, mais toujours lorsque les métastases hépatiques et ganglionnaires sont présentes, la masse de tissu néoplasique fournit alors une quantité de sérotonine suffisante pour provoquer le syndrome décrit par BIÖRCK et Coll. (10).

Les associations décrites dans le cadre des gastrinomes responsables d'un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON n'ont pas été retrouvées dans notre étude, que ce soit :

- le syndrome MEA type I (multiple endocrine adénoma) frappant 10 à 40 % des sujets porteurs d'un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON ;
- le syndrome de WERNER (149), forme familiale du syndrome MEA type I, à transmission autosomique dominante ;
- la sécrétion de plusieurs polypeptides hormonaux par la même tumeur, O'NEAL et Coll. (91).

Ceci, vraisemblablement en raison du nombre très réduit de nos observations.

SIXIEME PARTIE

PERSPECTIVES OFFERTES PAR LE DEMEMBREMENT FONCTIONNEL

DES CARCINOIDES

I. DECOUVERTE ET DESCRIPTION DU CONCEPT CLASSIQUE DE TUMEUR CARCINOÏDE
(1907-1955).

Le terme de carcinoïde a été créé en 1907 par OBERNDORFER (90) mais cet auteur semble avoir été précédé par VON MERLING (1808), LANGHANS (1867) et LUBARSCH (1888) ; ceux-ci donnent en effet la description histologique de tumeurs considérées actuellement comme des carcinoïdes .

OBERNDORFER désigne par ce terme des tumeurs :

- a) pour la plupart de petite taille et multiples,
- b) avec un arrangement cellulaire évoquant des formations glandulaires,
- c) circonscrites sans tendance à l'envahissement,
- d) sans métastases,
- e) avec une croissance extrêmement lente,
- f) tumeurs dont les éléments néoplasiques possèdent dans leur cytoplasme des granulations chromaffines.

GOSSET et MASSON (52) 1914, mettent en évidence l'argentaffinité de ces tumeurs, et démontrent leur origine à partir des cellules argentaffines de l'épithélium endodermique ou cellules de NICOLAS-KULTSCHITZKY appartenant "à la glande endocrine de l'intestin". Le terme de tumeur argentaffine est ainsi introduit.

CASSIDY (23) et (24) en 1930, rapporte l'observation d'un homme de 31 ans présentant une carcinomatose abdominale accompagnée d'une masse pelvienne, de métastases hépatiques et, du point de vue clinique, d'une longue histoire faite de flush, de diarrhée, de palpitations et de dyspnée, l'histologie des métastases hépatiques montra qu'il s'agissait d'un "columnar-celled carcinoma".

BIÖRCK, AXEN et THORSON (10) en 1952, rapportent l'observation d'un homme de 19 ans décédé au cours d'une angiocardioraphie, examen justifié par une cyanose intense, une sténose pulmonaire et une insuffisance tricuspidiennne ; l'autopsie révéla la présence d'un carcinoïde malin du jéjunum avec métastases hépatiques.

Après l'identification de la 5 hydroxytryptamine dans ces tumeurs par LEMBECK en 1953 (72), THORSON et Coll. (137) en 1954, suggèrent la relation possible du syndrome carcinoïdien avec la présence de 5 H.T. (sérotonine) dans ces carcinoïdes.

PAGE et Coll. (93) en 1955, démontrent la présence dans les urines de trois sujets porteurs de carcinoïdes malins, de taux très importants de 5 H.I.A.A. (5 hydroxy indole acétique acide) produit de la désamination oxydative de 5 H.T.

Ainsi, en 1955, le concept de tumeur carcinoïde semblait bien établi ; il s'agissait d'une tumeur endocrine argentaffine sécrétant de la 5 H.T. responsable du syndrome carcinoïdien.

II. DEMEMBREMENT MORPHOLOGIQUE DES TUMEURS CARCINOIDES.

Dès 1958, SANDLER et SNOW (118), ébranlèrent le concept en rapportant l'observation d'un homme de 45 ans présentant, du point de vue clinique, un syndrome carcinoïdien atypique avec, en particulier, un flush type histamine atténué par les anti-histaminiques, sans jamais de diarrhée, avec présence dans les urines de 5 hydroxy tryptophane ; l'intervention révéla la présence d'un carcinoïde gastrique avec métastases hépatiques, ce carcinoïde étant caractérisé par la non argentaffinité de ces cellules.

Les mêmes auteurs rapportent les observations de SMITH et Coll. (1957) et WALDENSTRÖM et Coll. (1956), très voisines, et postulent l'existence d'un groupe tumoral distinct sécrétant du 5 hydroxy tryptophane.

LILLIE et GLENNER (73), en 1960, étudient du point de vue histo-chimique les carcinoïdes du tractus digestif et attirent l'attention sur l'hétérogénéité des réactions argentiques en fonction de la localisation de ces tumeurs ; d'autre part, le contenu lipoïde cellulaire varié, la présence d'estérase leur font suggérer une origine plus complexe du carcinoïde, la cellule entérochromaffine n'étant plus seule en cause.

Considérant ces diverses études, WILLIAMS, et SANDLER (150) en 1963, proposèrent un nouveau concept de tumeur carcinoïde, l'aspect clinique, métabolique, histologique et histochimique du carcinoïde étant fonction de sa localisation au niveau de l'intestin primitif (tableau n° 12).

En France, en 1969, J.P. GORIN et Coll. (50) étudiant 3 observations de carcinoïdes duodénaux, se posent le problème du rapport de ce type tumoral avec, d'une part les tumeurs des îlots de LANGERHANS, d'autre part avec le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON ; admettant une même origine embryologique à toutes ces tumeurs, ils avancent des arguments :

a) Histologiques :

- Aucun critère histochimique ne permet avec certitude de différencier les tumeurs carcinoïdes et insulaires notamment du type ZOLLINGER ELLISON, SIRCUS (124) ;

	INTESTIN		
	ANTERIEUR	MOYEN	POSTERIEUR
Structure histologique	trabéculaire mais variable	caractéristique	trabéculaire
Argentaffine et diazo réactions	- (habituel- lement)	+	- souvent
Syndrome carcinoïde	fréquent	fréquent	absent
Contenu tumoral en 5 H.T.	bas	élevé	non détecté
Présence de 5 H.I.A.A. dans les urines	élevé	élevé	normal
Sécrétion de 5 H.T.P.	fréquent	rare	non détecté
Métastases osseuses et cutanées	fréquentes	rare	fréquentes

Tableau n° 12 : Caractéristiques des tumeurs carcinoïdes en fonction des divisions embryologiques du tube digestif.
(d'après WILLIAMS (ED) et SANDLER (M), 1963 (150).

- l'observation de GEPTS et Coll. - 1960 (44) est rapportée : elle concerne une tumeur insulaire pancréatique comportant des cellules alpha, beta et argento-réductrices.
- Ces critères topographiques ne peuvent pas être retenus, ceci en raison des théories de FEYRTER (34) et de PAGES (94) - (95) - (96).

b) Cliniques :

- d'authentiques tumeurs carcinoïdes peuvent siéger au niveau du pancréas (observation de VAN DER SLUYS VEER et Coll. - 1964 (140) ;
- des tumeurs langerhansiennes non beta peuvent siéger dans le duodénum, WEICHERT (146).
- il existe des syndromes type ZOLLINGER-ELLISON en relation avec une tumeur carcinoïde ;
- il existe des carcinoïdes avec hypoglycémie : l'observation de GLOOR (46) concerne un malade de 32 ans présentant un insulome de la queue du pancréas avec métastases hépatiques et ganglionnaires : des études biochimiques du tissu hépatique métastatique montraient la production simultanée d'insuline et de 5 hydroxy-tryptamine à doses importantes.
- en dernier lieu : les tumeurs carcinoïdes et langerhansiennes coexistent dans les syndromes du type de la pluri-adénomatose endocrinienne.

Les mêmes arguments sont avancés par GORIN (JP) et LEGER (L) dans une publication récente en 1976 (51).

BLACK en 1968 (11), réalise une étude en microscopie électronique de différentes tumeurs carcinoïdes de localisations variées ; la morphologie des granules endocrines est particulièrement étudiée ; l'auteur montre que la tumeur carcinoïde correspond cytologiquement au type de cellule entérochromafine prédominant dans une région donnée.

Plus récemment,

SOGA et TAZAWA - 1971 (126), proposent une classification morphologique des tumeurs carcinoïdes en 5 groupes : A, B, C, D et mixte. (Tableau n° 13).

Il existe une bonne corrélation entre cette classification et le site original de ces tumeurs :

- les carcinoïdes de l'intestin antérieur sont surtout de type B (composés des cellules argyrophiles ou non) ;
- les carcinoïdes de l'intestin moyen sont de type A en majorité (à cellules argentaffines) ;
- ceux de l'intestin postérieur sont de type mixte (à cellules non réactives).

Une classification très voisine est utilisée par MARTIN et POTET (76) les types I, II, III et IV correspondant aux types A, B, C et D de SOGA et TAZAWA.

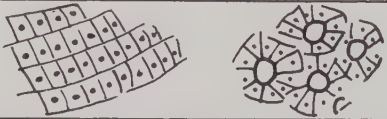
Type	Structure dominante	schéma	Incidence
A	nodules tumoraux compacts avec cordons cellulaires périphériques invasifs		22,6 %
B	structure trabéculaire ou rubanée formant un système anastomotique		21 %
C	structure tubulaire, acineuse, avec pseudo-rosette.		3,2 %
D	Structure moins différenciée ou atypique		9,2 %
M	structure combinée (type A, B, C, D).		43,5 %

Tableau n° 13 : Classification histologique des carcinoides d'après SOGA (J) - 1973 (129).

III. DEMEMBREMENT FONCTIONNEL DU CONCEPT DE TUMEUR CARCINOÏDE.

Ce démembrement passe tout d'abord par l'établissement d'une classification des cellules endocrines du tube digestif : une première classification basée sur des critères morphologiques ultrastructuraux fut réalisée au Symposium de WIESBADEN, en 1969 (26) ; puis révisée au Symposium de BOLOGNE (132), en raison de découvertes ultrastructurales et cytochimiques. 9 types cellulaires furent identifiés.

PEARSE et Coll. depuis 1968, (22) et (98), (105) attirèrent d'autre part l'attention sur un groupe cellulaire particulier caractérisé par une large diffusion dans l'organisme, élaborant des produits peptidiques à vocation hormonale, présentant des analogies histochimiques et ultrastructurales, à larges potentialités évolutives en particulier sous l'angle fonctionnel, et présentant une origine embryologique probablement commune à partir des crêtes neurales. Ce groupe cellulaire présente la propriété de capter les amines ou leurs précurseurs, et de les décarboxyler, d'où le sigle "A.P.U.D. cells" (Amine Precursor uptake and decarboxylation). Les cellules endocrines du tractus digestif appartiennent à ce système. Leurs tumeurs sont désignées sous le nom d'"apudomes".

Les progrès de l'immunofluorescence tissulaire permirent ensuite de réaliser l'étape décisive de ce démembrement, la "qualification" de la sécrétion cellulaire étant possible.

Mc GUIGAN - 1968 (79), réalise une immunofluorescence tissulaire antigastrique. Depuis, plusieurs antisérums spécifiques ont été employés : anti-sécrétine, anti-cholecystokinine, POLAK et Coll. - 1975 (111).

anti-G.I.P.

BUFFA et Coll. - 1975 (20).

anti-V.I.P. et anti-G.H.R.I.H.

POLAK et Coll. - 1974 (109).

Chaque type cellulaire fut ainsi rapporté à sa sécrétion hormonale.

Le comportement immunologique, les caractères cytochimiques et ultrastructuraux des différents éléments cellulaires endocrines sont résumés dans le tableau n° 14.

Un modèle d'expérimentation animale représenté par un rongeur africain, *Praomys (Mastomys) natalensis*, fut découvert en 1969 par SNELL, STEWART et Coll. (125) et (60). Ce rongeur présente à l'âge adulte de fréquents carcinoïdes argyrophiles ; ces tumeurs contiennent de l'histamine.

La qualification de la sécrétion hormonale des tumeurs développées à partir des cellules endocrines dérivées de l'intestin primitif étant possible, il fut facile, surtout lorsqu'il existait un syndrome clinique et biologique évocateur, d'identifier : (tableau n° 13)

- des gastrinomes,
- des vipomes,
- des entéroglucagonomes,
- des glucagonomes,

LOCALISATION	CELLULES A.P.U.D.	SECRETION	TUMEUR
BRONCHES	Cellule broncho chromaffine	- ? - parfois sérotonine - parfois insuline A.C.T.H. calcitonine arginine vaso- pressine	carcinoïde ou certains carcinome anaplasique à petites cellules ("Oat cells")
ESTOMAC ET DUODENO-PANCREAS	G A-like ou E.G. E C E C L D ₁ D ₂ S I A B Cellules paraganglions	Gastrine entéroglucagon Motiline ? + séroto- nine Histamine ? Somatostatine Sécrétine Cholecystokinine Glucagon Insuline Catécholamine	gastrinome entéroglucagonome ? ? aucun exemple actuel surtout chez Praomys natalensis, rarement chez l'homme. ? ? Sécrétinome ? Cholecystokininome ? Glucagonome Insulinome Paragangliome

Tableau n° 13 - Spectre fonctionnel des carcinoïdes de l'intestin antérieur

TYPE CELLULAIRE (Cytochimique, ultrastructural)	FIXATEUR	G	E C	E C L
SECRETION HORMONE AMINE		gastrine ?	motiline 5 H.T.	? Histamine
LOCALISATION		estomac duodénum intestin	estomac intestin pancréas ?	estomac
SOLUBILITE GRANULES DANS ALCOOL	B B B F, Glutar F G.P.A. Helly Glutar F		++	
REACTION GOMORI (fuchsine paralaldéhyde)		-	-	
ARGYROPHILIE Hellerström-Hellman Grimelius 1968 Sevier-Munger		- + faible -	+ +	+ +
ARGENTAFFINITE Masson Diazo Réaction		-	+ +	-
METACHROMASIE MASQUEE		+(rouge)	+ (bleu violet)	0
HEMATOXYLINE AU PLOMB		+	+	+ -
FLUORESCENCE APPLIQUEE AUX AMINES BIOGENES		après TTT ozone	++	
ULTRASTRUCTURE GRANULES NEURO- SECRETOIRES Diamètre en nm Pavia Genève London		290 300-350 180	200-250 240	300-350 300-800
Formes		ronds aspect "vide"	ronds ou biconcaves	en cible

Tableau n° 14 - Les différentes cellules du système endocrine gastro-entéro-turaux d'après 4-5-6-7-26-27-28-38-70-66-69-100-101-103-105-

B = Liquide de Bouin, F = formaldéhyde, Glutar = glutaraldéhyde.

	E G ou A-Like	A	S	I	D	B	K?	D ₁
	E.G. ?	glucagon ?	sécrétine ?	C C K ?	GHRH ? ?	insuline	G.I.P. ?	V.I.P. ?
	estomac intestin	pancréas	intestin	duodénum jéjunum iléon	estomac intestin pancréas	pancréas	intestin grêle	
	-	-			-	++		
	-	-			+	++		
	+	+	+	+	-	-		
					+	-	++	
	-	-	-	-	-	-	-	
	+ rouge violet	+ rouge violet	+ bleu		sponta- née	-		
	+	+	+	+	+	-		
	0	0		-				
	300-400 500-700 350	300-400 500-700 350	200 150-200 100-150	250	150-500 500-700 180-350 (pancréas)	250-300	300 (Buf- fa)	
			petits ronds irrégul.	densité moyenne	densité variable	cristal	centre dense	très petits granules

pancréatique, localisation, sécrétion, caractères cytochimiques et ultrastruc-
108-109-110-111-112-128-129-131.

- des insulinomes,
- des corticotrophinomes.

Restait le problème des tumeurs carcinoïdes non fonctionnelles.

Le démembrement fonctionnel des carcinoïdes fut complété par PEARSE et Coll. - 1974 (105), lorsque, étudiant 46 tumeurs de ce type, non fonctionnelles, il démontra par des méthodes cytochimiques, ultrastructurales et en immunofluorescence, qu'elles correspondaient à 10 gastrinomes, 6 insulinomes, 5 calcitoninomes, 4 corticotrophinomes, 1 vipome, 4 tumeurs à sécrétion pluri-hormonales.

Dans 16 cas, aucune sécrétion hormonale connue ne fut mise en évidence.

Nos trois observations de gastrinomes silencieux apportent après PEARSE et Coll. une contribution au démembrement fonctionnel des tumeurs carcinoïdes.

La définition du concept actuel de tumeur carcinoïde proposé par SOGA - 1973 (127) semble plus adaptée :

"Le carcinoïde, tumeur fonctionnelle ou au moins potentiellement fonctionnelle, maligne ou au moins potentiellement maligne, est un néoplasme d'origine épithéliale provenant d'un type cellulaire endocrine largement répandu le long de l'intestin primitif ; les variations de la morphologie sont possibles mais elles restent spécifiques".

CONCLUSIONS

Nous rapportons trois observations de tumeurs endocrines siégeant dans le duodénum (deux cas) ou la région pyloro-duodénale (un cas) : dans ces trois cas, l'immunofluorescence a révélé la présence dans les cellules tumorales du déterminant antigénique de la gastrine alors qu'il n'existait aucune manifestation clinique pouvant évoquer le syndrome de Zollinger-Ellison.

Les caractères anatomo-cliniques et la signification de ces "gastrinomes silencieux" sont envisagés à la lumière des conceptions nouvelles concernant les cellules endocrines et les hormones du tube digestif : il apparaît ainsi que les gastrinomes constituent une part importante des carcinoïdes ou des "carcinoid islet cell tumor" rencontrés dans la région pyloro-duodénale et pancréatique.

Il est ainsi évident que l'anatomo-pathologiste ne doit plus s'arrêter au diagnostic morphologique de tumeur carcinoïde, les techniques modernes ouvrant la voie au démembrement fonctionnel de ces tumeurs.

Le Président de la Thèse,

Pr. FEROLDI

Vu, Le Directeur de l'U.E.R.
GRANGE-BLANCHE,

B. SALLE

VU et PERMIS d'imprimer
LYON, le 15 Juillet 1976

Le Président de l'Université Claude
Bernard, Président du Comité de
Coordination des Etudes Médicales,

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ARNOLD (R), FUCHS (K), SIEWERT (R), PEIPER (H-J), CREUTZFELDT (W).
Zur morphologie, klinik, diagnostik und therapie des Zollinger-Ellison syndroms.
Dtsch. Med. Wochenschr. 1974, 99, 607-616.
- 2 - BARNES (ZB), YOUNG (JM).
Carcinoid tumors of duodenum ; review of literature and report of 2 cases.
Surgery. 1956, 40, 922-929.
- 3 - BAYLISS (WM), STARLING (EH).
The mechanism of pancreatic secretion.
J. Physiol. (Lond.) 1902, 28, 325-353.
- 4 - BENCOSME (S.A.), LECHAGO (J.).
Staining procedure for the endocrine cells of the upper gastro intestinal mucosa : light-electron microscopic correlation for the gastrin-producing cell.
J. Clin. Pathol. 1973, 26, 427-434.
- 5 - BERGER (G).
La pathologie tumorale des cellules du système A.P.U.D. (apudomes et apudomatoses).
Lyon Méd. 1973, 229, 853-874.
- 6 - BERGER (G), BARTHELEMY (C), TABIB (A).
La cytochimie fonctionnelle des cellules A.P.U.D. et ses applications en pathologie.
Ann. Anat. Pathol. 1974, 19, 371-398.
- 7 - BERGER (G).
Les cellules à gastrine et leur pathologie.
Cah. Méd. Lyon. 1976, 1, 2341-2348.
- 8 - BERNADES (P), BONNEFOND (A), MARTIN (E), BONFILS (S).
Syndrome de Zollinger-Ellison avec tumeur endocrine carcinoïde insulaire de siège vésiculaire primitif.
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1972, 61, 755-766.
- 9 - BHAGAVAN (BS), HOFKIN (GA), WOEL (GM), KOSS (LG).
Zollinger-Ellison syndrome. Ultrastructural and histochemical observations in a child with endocrine tumorlets of the gastric antrum.
Arch. Pathol. 1974, 98, 217-222.

- 10 - BIÖRCK (G), AXEN (D), THORSON (A).
Unusual cyanosis in a boy with congenital pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency fatal outcome after angiocardiology.
Am. Heart. J. 1952, 44, 143-148.
- 11 - BLACK (WC).
Entérochromaffin cell types and corresponding carcinoid tumors.
Lab. Invest. 1968, 19, 473-486.
- 12 - BLACK (WC) ; HAFFNER (HE).
Diffuse hyperplasia of gastric argyrophil cells and multiple carcinoid tumors.
Cancer. 1968, 21, 1080-1099.
- 13 - BLAIR (EL), FALKMER (S), HELLERSTRÖM (C), ÖSTBERG (H), RICHARDSON (DD).
Investigation of gastrin activity in pancreatic islet tissue.
Acta. Pathol. Microbiol. scand. (A). 1969, 75, 583-597.
- 14 - BLOOM (SR), POLAK (JM), PEARSE (AG).
Vasoactive intestinal peptide and watery diarrhea syndrome.
LANCET, 1973, 2, 14-16.
- 15 - BONFELS (S), BERNADES (P), LETONTURIER (P).
Diagnostic biologique du syndrome de Zollinger-Ellison dans le cadre d'une adénomatose polyendocrinienne.
Nouv. Presse Méd. 1975, 4, 2027-2032.
- 16 - BORDI (C), BUSSOLATI (G).
Immunofluorescence, histochemical and ultrastructural studies for the detection of multiple endocrine polypeptide tumors of the pancreas.
Virchows Archiv. (cell Pathol.) 1974, 17, 13-27.
- 17 - BORDI (C) COCCONI (G), TOGNI (R), VEZZADINI (P), MISSALE (G).
Gastric endocrine cell proliferation. Association with Zollinger-Ellison syndrome.
Arch. Pathol. 1974, 98, 274-278.
- 18 - BROWN (J.C.), DRYBURGH (JR).
A gastric inhibitory polypeptide. II : The complete amino acid sequence.
Can. J. Biochem. 1971, 49, 867-872.
- 19 - BRYANT (LR), MOORE (TC), CARNEY (EK).
Islet cell adenomas of the duodenum with recurrent peptic ulceration (Zollinger-Ellison).
Ann. Surg. 1964, 160, 104-107.
- 20 - BUFFA (R), POLAK (JM), PEARSE (AGE), SOLCIA (E), GRIMELIUS (L) and CAPELLA (C).
Identification of the intestinal cell storing gastric inhibitory peptide.
Histochemistry. 1975, 43, 249-255.

- 21 - BUSSOLATI (G), PEARSE (AGE).
Immunofluorescent localization of the gastrin-secreting G cells in the pyloric antrum of the pig.
Histochemie. 1970, 21, 1-4.
- 22 - CARVALHEIRA (AF), WELSCH (U), PEARSE (AGE).
Cytochemical and ultrastructural observations on the argentaffin and argyrophil cells of the gastrointestinal tract in mammals and their place in the A.P.U.D. series of polypeptide-secreting cells.
Histochemie. 1968, 14, 33-46.
- 23 - CASSIDY (MA).
Abdominal carcinomatosis with probable adrenal involvement.
Proc. R. soc. Méd. 1930, 24, 139-141.
- 24 - CASSIDY (MA).
Abdominal carcinomatosis associated with vasomotor disturbances.
Proc. R. Soc. Méd. 1934, 27, 220-221.
- 25 - COCCO (AE), CONWAY (SJ).
Zollinger-Ellison syndrome associated with ovarian mucinous cystadenocarcinoma.
N. Engl. J. Med. 1975, 293, 485-486.
- 26 - CREUTZFELDT (W).
Origin, chemistry, physiology and pathophysiology of the gastrointestinal hormones. International symposium Wiesbaden.
October, 24 und 25 1969, STUTTGART, SCHATTAUER ed. 1970.
- 27 - CREUTZFELDT (W), CREUTZFELDT (C), and ARNOLD (R).
The gastrin-producing cells under normal and pathological conditions.
Rendic. gastroenterol. 1975, 7, 93-109.
- 28 - CREUTZFELDT (W), ARNOLD (R), CREUTZFELDT (C), TRACK (NS).
Pathomorphologic, biochemical and diagnostic aspects of gastrinomas. (Zollinger-Ellison syndrome).
Hum. Pathol. 1975, 6, 47-76.
- 29 - CURNOW (RT), CAREY (RM), TAYLOR (A), JOHANSON (A), MURAD (F).
Somatostatin inhibition of insulin and gastrin hypersecretion in pancreatic islet-cell carcinoma.
N. Engl. J. Med. 1975, 292, 1385-1386.
- 30 - DOCKRAY (GJ), WALSH (JH), PASSARO (E).
Relative abundance of big and little gastrins in the tumours and blood of patients with the Zollinger-Ellison syndrome.
Gut. 1975, 16, 353-358.
- 31 - EDKINS (JS).
On the chemical mechanism of gastric secretion.
Proc. R. Soc. Lond. (Biol.) 1905, 76, 376-385.
- 32 - ELIAS (E), BLOOM (SR), WELBOURN (RB).
Pancreatic cholera due to production of gastric inhibitory polypeptide.
Lancet. 1972, 2, 791-793.

- 33 - ELLISON (EH), and WILSON (SD).
The Zollinger-Ellison syndrome : reappraisal and evaluation of
260 enregistred cases.
Ann. Surg. 1964, 160, 512-528.
- 34 - FEYRTER (F).
Über die peripheren endokrinen (parakrinen) drüsen des menschen.
Vienne - Düsseldorf, W. Maudrich edit. 1953.
- 35 - FISCHER (ER) and HICKS (J).
Further pathologic observations on the syndrome of peptic ulcer and
multiple endocrine tumors.
Gastroentérology.. 1960, 38, 458-466.
- 36 - FLOQUET (J).
Contribution à l'étude anatomo-pathologique des tumeurs du pancréas
endocrine (nésidioblastomes).
Thèse Méd. Nancy, 1967, n° 67, 221 p. dactyl.
- 37 - FORSSMANN (WG), ORCI (L).
Ultrastructure and secretory cycle of the gastrin-producing cell.
Z. Zellforsch. 1969, 101, 419-432.
- 38 - FREXINOS (J), BALAS (D), RIBET (A).
Les cellules endocrines de la muqueuse duodénale chez l'homme,
étude ultrastructurale.
Biol. gastroentérol. 1973, 6, 105-117.
- 39 - FRIESEN (SR), BOLINGER (RE), PEARSE (AGE), Mc GUIGAN (JE).
Serum gastrin levels in malignant Zollinger-Ellison syndrome after
total gastrectomy and hypophysectomy.
Ann. Surg. 1970, 172, 504-521.
- 40 - FRIESEN (SR), SCHIMKE (RN), PEARSE (AGE).
Genetic aspects of the Z.E. syndrome : prospective studies in two
kindred ; antral gastrin cell hyperplasia.
Ann. Surg. 1972, 176, 370-383.
- 41 - FRIESEN (SR), HERMRECK (AS), MANTZ (FA).
Glucagon, gastrin and carcinoid tumors of the duodenum, pancréas
and stomach : polypeptide "apudomas" of the foregut.
Am. J. Surg. 1974, 127, 90-101.
- 42 - FUJITA (T), KOBAYASHI (S).
The cells and hormones of the G.E.P. endocrine system. The current
of studies.
In : Gastro-entero-pancreatic endocrine system, a cell biological
approach.
Ed. T. Fujita. Tokyo, Igaku Shoin, 1973, p. 1-16.
- 43 - GANTER (P), JOLLES (G).
Histochimie normale et pathologique.
Paris, Gauthier-Villars, 1970, Tome I et II, 1902 p.

- 44 - GEPTS (W), DESNEUX (J.J.), HENROTIN (E).
Tumeur insulaire à cellules argento-réductrices.
Acta. Gastroentérol. belg. 1960, 23, 162-169.
- 45 - GERBER (BC), SHIELDS (TW).
Simultaneous duodenal carcinoid and non beta cell tumors of the pancreas. Two tumors of high ulcerogenic potential.
Arch. Surg. 1960, 81, 379-388.
- 46 - GLOOR (VF), PLETSCHER (A), HARDMEIER (T).
Metastasierendes inzelladenom des pancreas mit 5 - hydroxy tryptamin und insulin-produktion.
Schweiz. Med. Wochenschr. 1964, 94, 1476-1480.
- 47 - GODWIN (JD).
Carcinoid tumors : an analysis of 2837 cases.
Cancer. 1975, 36, 560-569.
- 48 - GOOD FRIEND (TL), LEVINE (L), FASMAN (G.D.).
Antibodies to bradykinin and angiotensin : a use of carbodiimide in immunology.
Science. 1964, 144, 1344-1346.
- 49 - GOODMAN (JM).
Duodenal submucosal islet cell adenoma and chronic gastro-duodenitis.
Am. J. Surg. 1964, 108, 726-729.
- 50 - GORIN (JP), LEMAIGRE (G), LEVY (C), GVERRE (J), ROUX (M), LEGER (L).
Carcinoïdes du duodénum. Leurs rapports avec les tumeurs langerhansiennes et le syndrome de Zollinger-Ellison.
J. Chir. 1969, 98, 485-502.
- 51 - GORIN (JP), LEGER (L).
Tumeurs carcinoïdes et ulcères digestifs. A propos d'une observation.
Nouv. Presse. Méd. 1976, 5, 1135-1138.
- 52 - GOSSET (A), MASSON (P).
Tumeurs endocrines de l'appendice.
Presse Méd. 1914, 25, 237-240.
- 53 - GREGORY (RA), TRACY (HJ), FRENCH (JM), SIRCUS (W).
Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumor in a case of Zollinger-Ellison syndrome.
Lancet. 1960, 1, 1045-1048.
- 54 - GREIDER (MH), ROSAI (J), Mc GUIGAN (JE).
The human pancreatic islet cells and their tumors.
Cancer. 1974, 33, 1423-1443.
- 55 - GRIMELIUS (L).
A silver nitrate stain for A 2 cells in human pancreatic islets.
Acta. Soc. Med. Upsal. 1968, 73, 243-270.
- 56 - GRIMELIUS (L), HULTQUIST (GT), STENKVIST (B).
Cytological differentiation of asymptomatic pancreatic islet cell tumors in autopsy material.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 1975, 365, 275-288.

- 57 - GUIDA (PM), TODD (JE), MOORE (SW), BEAL (JM).
Zollinger-Ellison syndrome with interesting variations. Report of twelve cases including one of carcinoid of the duodenum.
Am. J. Surg. 1966, 112, 807-817.
- 58 - HELLERSTROM (C), HELLMAN (B).
Some aspects of silver impregnation of the islets of langerhans in the rat.
Acta. Endocrinol. 1960, 35, 518-532.
- 59 - HOFMAN (JW), FOX (PS), WILLSON (SD).
Duodenal wall tumors and the Zollinger-Ellison syndrome.
Arch. Surg. 1973, 107, 334-339.
- 60 - HOSODA (S), NAKAMURA (W), SNELL (KC), STEWART (HL).
Histamine production by transplantable argyrophilic gastric carcinoid of Praomys (Mastomys) natalensis.
Science. 1970, 170, 454-455.
- 61 - ISENBERG (JI), WALSH (JH), GROSSMANN (MI).
Zollinger-Ellison syndrome.
Gastroenterology. 1973, 65, 140-165.
- 62 - JAFFE (BM), PESKIN (G), KAPLAN (EL).
Diagnosis of occult Zollinger-Ellison tumors by gastrin radio-immunoassay.
Cancer. 1972, 29, 694-700.
- 63 - JOUANNEAU (P), MALAFOSSE (M).
Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif.
Paris, Masson et Cie, Expansion Scientifique, 1971, 189 p.
- 64 - KORMAN (MG), STRICKLAND (RG), HANSKY (J).
The functional G. cell mass in atrophic gastritis.
Gut. 1972, 13, 349-351.
- 65 - KORMAN (MG), HANSKY (J), STRICKLAND (RG).
Progressive increase on the functional G. cell mass with age in atrophic gastritis.
Gut. 1973, 14, 549-551.
- 66 - LARSSON (LI), SUNDLER (F), HAKANSON (R), REHFELD (JF), STADIL (F).
Immunofluorescent localization of gastrin in rabbit antropyloric mucosa to argyrophil cells exhibiting formal dehyde-ozone induced fluorescence.
Histochemie. 1973, 37, 81-87.
- 67 - LARSSON (LI), LJUNGBERG (O), SUNDLER (F), HAKANSON (R), SVENSSON (SO), REHFELD (J), STADIL (F), and HOLST (J).
Antro-pyloric gastrinoma associated with pancreatic nesidioblastosis and proliferation of islets.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 1973, 360, 305-314.

- 68 - LARSSON (LI), SUNDLER (F), GRIMELIUS (L), HÄKANSON (R), BUFFA (R), SOLCIA (E).
Formaldehyde-ozone-Induced fluorescence in gastrin-producing tumours.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 1975, 365, 179-184.
- 69 - LARSSON (LI).
Fluorescence histochemistry of the gastrin cell in fetal and adult man.
Gastroenterology. 1975, 68, 1152-1159.
- 70 - LE BODIC (MF et L), LEFRANC (G), MUSSINI-MONTPPELLIER (J), PRADAL (G), TUSQUES (J).
Les cellules endocrines de l'estomac chez l'homme (étude optique et ultrastructurale à l'état normal et dans quelques états pathologiques).
Ann. Anat. Pathol. 1974, 19, 353-370.
- 71 - LEHY (T), et WILLEMS (G).
Cinétique de prolifération des cellules à gastrine dans l'antre de souris.
Biol. Gastroenterol (Paris). 1975, 8, 127-128.
- 72 - LEMBECK (F).
5 hydroxytryptamine in a carcinoid tumour.
Nature. 1953, 172, 910-911.
- 73 - LILLIE (RD), GLENNER (GG).
Histochemical reactions in carcinoid tumors of the human gastrointestinal tract.
Am. J. Pathol. 1960, 36, 623-652.
- 74 - LOMSKY (R), LANGR (F), VORTEL (V).
Immunohistochemical demonstration of gastrin in mammalian islets of Langerhans.
Nature. 1969, 223, 618-619.
- 75 - LOMSKY (R), LANGR (F), VORTEL (V).
Immunofluorescent demonstration of gastrin and glucagon in man.
In : immunological methods in endocrinology. p. 14-17.
FEDERLIN (K), HALES (CN), KAACHT (J).
New-York - London, Academic Press, 1971.
- 76 - MARTIN (ED), POTET (F).
Pathology of endocrine tumours of the gastrointestinal tract.
Clin. gastroentérol. 1974, 3, 511-532.
- 77 - MASSON (P).
Appendicite neurogène et carcinoides.
Ann. Anat. Pathol. 1924, 1, 1.
- 78 - MASSON (P).
Tumeurs humaines
Paris, Maloine, 1956, 1214 p.

- 79 - Mc GUIGAN (JE).
Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immuno-
fluorescence.
Gastroenterology. 1968, 55, 315-327.
- 80 - Mc GUIGAN (JE), and GREIDER (MH).
Réponse à "on the staining of the gastrin cell" par
SOLCIA (E), CAPELLA (C) and VASSALLO (G).
Letter to Mc GUIGAN see p. 794.
Gastroenterology, 1971, 61, 795-796.
- 81 - Mc GUIGAN (JE) and GREIDER (MH).
Correlative immunochemical and light microscopic studies of the
gastrin cell of the antral mucosa.
Gastroenterology, 1971, 60, 223-236.
- 82 - MICHEL (A).
Les tumeurs carcinoïdes gastro-duodénales (à propos de trois cas).
Lyon A.C.E.M.L. 1975, 49 p.
Thèse Méd. Lyon, 1975, n° 342.
- 83 - MINAIRE (Y), LAMBERT (R), VAGNE (M).
La sécrétion gastrique (1° partie).
Cah. Méd. Lyon. 1971, 47, 4031-4042.
- 84 - MINAIRE (Y), LAMBERT (R), VAGNE (M).
La sécrétion gastrique (2° partie).
Cah. Méd. Lyon. 1971, 47, 4179-4190.
- 85 - MITSCHKE (H).
Immunohistologische, cytochemische und elektronenoptische unter-
suchungen beim Zollinger-Ellison syndrom.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 1973, 361, 335-348.
- 86 - MOINET (P).
Les syndromes de Zollinger-Ellison sur pancréas aberrants duodénaux.
A propos de 5 observations personnelles.
Thèse Méd. Paris VI, St Antoine, 1971, n° 7.
- 87 - OBERHELMAN (HA), NELSON (TS), JOHNSON (AN) and DRAGSTEDT (LR).
Ulcerogenic tumors of the duodenum.
Ann. Surg. 1961, 153, 214-227.
- 88 - OBERHELMAN (HA), NELSON (TS).
Surgical considerations of the management of ulcerogenic tumors
of the pancreas and duodenum.
Am. J. Surg. 1964, 108, 132-141.
- 89 - OBERHELMAN (HA).
Excisional therapy for ulcerogenic tumors of the duodenum.
Arch. Surg. 1972, 104, 447-453.
- 90 - OBERNDORFER (S).
Karzinoide tumoren des dünnarms.
Frankf. Z. Pathol. 1907, 1, 426-432.

- 91 - O'NEAL (L), KIPNIS (D), LUSE (S).
Secretion of various endocrine substances by A.C.T.H. secreting tumors:gastrin,melanotrophin, norepinephrine, serotonin, parathormone, vasopressin, glucagon.
Cancer. 1968, 21, 1219-1232.
- 92 - ORFALI (J), MARTIN (E).
Un nouveau cas de tumeur pancréatique ulcérogène (syndrome de Zollinger-Ellison).
Mem. Acad. Chir. 1962, 88, 334-338.
- 93 - PAGE (IH), CORCORAN (AC), UDENFRIEND (S), SZOEDSMA (A), WEISSBACH (H).
Argentaffinoma as endocrine tumour.
Lancet. 1955, 1, 198-199.
- 94 - PAGES (A).
Essai sur le système des "cellules claires" de Feyrter.
Montpellier, P. Dehan Edit. 1955, 290 p.
(Thèse Méd. Montpellier, 1955, n° 107).
- 95 - PAGES (A).
Les carcinoïdes digestifs et leur parenté pathologique in :
C.R. symposium sérotonine et pathologie digestive 14 et 15 septembre 1968.
Vichy, Wallon 2dit. 1968, 287 p.
- 96 - PAGES (A).
Le système endocrinien diffus.
Ann. Anat. Pathol. 1974, 19, 335-352.
- 97 - PAGES (A).
S.E.D., A.P.U.D., Schwartz-Bartter, Phacomatoses.
Nouv. Presse. Méd. 1975, 4, p. 584.
- 98 - PEARSE (AGE), CARVALHEIRA (AF).
Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells.
Nature. 1967, 214, 929-930.
- 99 - PEARSE (AGE).
Histochemistry, theoretical and applied.
3 rd ed. Vol. 1 - London, J.A. Churchill, 1968.
- 100 - PEARSE (AGE).
The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the A.P.U.D. series, and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept.
J. Histochem. Cytochem. 1969, 17, 303-313.
- 101 - PEARSE (AGE), COULLING (I), WEAVERS (B), and FRIESEN (S).
The endocrine polypeptide cells of the human stomach, duodenum and jejunum.
Gut. 1970, 11, 649-658.
- 102 - PEARSE (AGE), POLAK (JM).
Neural crest origin of the endocrine polypeptide (A.P.U.D.) cells of the gastro-intestinal tract and pancreas.
Gut. 1971, 12, 783-788.

- 103 - PEARSE (AGE), BUSSOLATI (G).
The identification of gastrin cells as G cells.
Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 1972, 355, 99-104.
- 104 - PEARSE (AGE), POLAK (JM), ROST (FWD), FONTAINE (J), LE LIEVRE (L),
LE DOUARIN (N).
Demonstration of the neural crest origin of type I (A.P.U.D.) cells
in the avian carotid body using a cytochemical marker system.
Histochemie. 1973, 34, 191-203.
- 105 - PEARSE (AGE), POLAK (JM) and HEATH (CM).
Polypeptide hormone production by "carcinoid" apudomas and their
relevant cytochemistry.
Virchows archiv. (cell pathol.) 1974, 16, 95-109.
- 106 - PEARSE (AGE), POLAK (JM).
Endocrine tumours of neural crest origin, neurolophomes, apudomas
and the A.P.U.D. concept.
Médical Biology. 1974, 52, 3-18.
- 107 - POLAK (JM), STAGG (B), and PEARSE (AGE).
Two types of Zollinger-Ellison syndrome : immunofluorescence, cyto-
chemical and ultrastructural studies of the antral and pancreatic
gastrin cells in different clinical states.
Gut. 1972, 13, 501-512.
- 108 - POLAK (JM), BLOOM (SR), KUSCO (M), BROWN (JC), PEARSE (AGE).
Cellular localization of gastric inhibitory polypeptid in the
duodenum and jejunum.
Gut. 1973, 14, 284-288.
- 109 - POLAK (JM), PEARSE (AGE), GARAUD (JC), BLOOM (SR).
Cellular localization of a vasoactive intestinal peptid in the
mammalian and avian gastro-intestinal tract.
Gut. 1974, 15, 720-724.
- 110 - POLAK (JM), PEARSE (AGE), GRIMELIUS (L), BLOOM (SR), and ARIMURA (A).
Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastro-intestinal and
pancreatic D cells.
Lancet. 1975, I, 1220-1222.
- 111 - POLAK (JM), BLOOM (SR), RAYFORD (PL), PEARSE (AGE), BUGHAN (AMJ),
THOMPSON (JC).
Identification of cholecystokinin-secreting cells.
Lancet. 1975, 2, 1016-1018.
- 112 - POLAK (JM), BLOOM (SR), ARIMURA (A) and PEARSE (AGE).
Pancreatic D cells in normal and pathological human pancreas.
Gut. 1975, 16, 837.
- 113 - POLAK (JM), ADRIAN (TE), BRYANT (MG), BLOOM (SR), HEITZ (P), PEARSE (AGE).
Pancreatic polypeptide in insulinomas, gastrinomas, vipomas and
glucagonomas.
Lancet, 1976, 1, 328-330.

- 114 - POTET (F), CONSTANTIN-VOILLEMOT (N).
La cellule à gastrine dans l'estomac.
Ann. Anat. Pathol. 1974, 19, 399-412.
- 115 - RAGINS (HD), DEL GUERCIO (LRM).
Bioassay of the serum in Zollinger-Ellison syndrome.
Arch. Surg. 1965, 98, 94-95.
- 116 - REHFELD (JF).
What is gastrin ? A progress report on the heterogeneity of gastrin in serum and tissue.
Digestion. 1974, 11, 397-405.
- 117 - ROYSTON (CMS), BREW (DSTJ), GARNHAM (JR), STAGG (BH), POLAK (JM).
The Zollinger-Ellison syndrome due to an infiltration tumour of the stomach.
Gut. 1972, 13, 638-642.
- 118 - SANDLER (M), SNOW (PJD).
An atypical carcinoid tumour secreting 5 - hydroxytryptophan.
Lancet. 1958, 1, 137-139.
- 119 - SANZENBACHER (LJ), MEKHJIAN (HS), KING (DR), ZOLLINGER (RM).
Studies on the potential role of secretin in the islet cell tumor diarrheogenic syndrome.
Ann. Surg. 1972, 176, 394-402).
- 120 - SCHULTE (J), HENSLEY (G), GARANCIS (JC), WILSON (SD), ELLISON (EH).
Zollinger-Ellison syndrome. Clinical and histopathological manifestations.
Am. J. Surg. 1969, 117, 866-875.
- 121 - SEMB (LS), GJONE (E), ROSENTHAL (WS).
Bioassay for gastric secretory inhibition in extract of pancreatic tumour from patient with W.D.H.A. syndrome.
Scand. J. Gastroenterol. 1970, 5, 409-414.
- 122 - SEVIER (AC), MUNGER (BL).
A silver method for paraffin sections of neural tissue.
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1969, 57, 641-648.
- 123 - SINGLETON (JW), KERN (FJ), and WADDELL (WR).
Diarrhea and pancreatic islet cell tumor.
Gastroenterol. 1965, 49, 197-208.
- 124 - SIRCUS (W).
Peptide-secreting tumours with special reference to the pancreas.
Gut. 1969, 10, 506-515.
- 125 - SNELL (KC), STEWART (HL).
Malignant Argyrophilic gastric carcinoids of Praomys (mastomys), natalensis.
Science. 1969, 163, 470.
- 126 - SOGA (J), TAZAWA (K).
Pathologic analysis of carcinoids (histologic reevaluation of 62 cases).
Cancer. 1971, 28, 990-998.

- 127 - SOGA (J).
Carcinoids : their changing concept and a new histologic classification
in : Gastro-entero-pancreatic endocrine system a cell biological
approach.
Ed. T. Fujita. Tokyo. Igaky Shoin. 1973, p. 101-119.
- 128 - SOLCIA (E), SAMPIETRO (R), CAPELLA (C).
Differential staining of catecholamines, 5 hydroxytryptamine and
related compounds in aldehyde-fixed tissues.
Histochemie. 1969, 17, 273-283.
- 129 - SOLCIA (E), CAPELLA (C), VASSALO (G).
Lead-hematoxylin as a stain of endocrine cells significance of
staining and comparison with other selective methods.
Histochemie. 1969, 20, 116-126.
- 130 - SOLCIA (E), CAPELLA (C) and VASSALO (G).
On the staining of the gastrin cell.
Gastroenterol. 1971, 61, 794-795.
- 131 - SOLCIA (E).
The gastrin cell and the secretin cell.
Rendic. Gastroenterol. 1972, 4, 22-30.
- 132 - SOCIA (E), PEARSE (AGE), GRUBE (D), KOBAYASHI (S), BUSSOLATI (G),
CREUTZFELDT (W) and GEPTS (W).
Revised Wiesbaden classification of gut endocrine cells.
Rendic. Gastroenterol. 1973, 5, 13-16.
- 133 - SPENCER (SS), SUMMERSKILL (WH).
Malabsorption induced by gastric hypersecretion due to ectopic islet
cell adenoma.
Am. J. Gastroenterol. 1963, 39, 26-30.
- 134 - STREMPLE (JF).
Gastrinomas : gastrin-producing tumors.
Surg. Clin. North. Am. 1975, 55, 303-323.
- 135 - THOMPSON (JC), HIROSE (FM), LEMMI (CAE), and DAVIDSON (WD).
Zollinger-Ellison syndrome in a patient with multiple carcinoid islet
cell tumors of the duodenum. Effect of tumor extract on isolated gas-
tric mucosa.
Am. J. Surg. 1968, 115, 177-184.
- 136 - THOMPSON (JC), REEDER (DD), BUNCHMAN (HH), BECKER (HD), BRANDT (EN).
Effect of secretin on circulating gastrin.
Ann. Surg. 1972, 176, 384-393.
- 137 - THORSON (A), BIÖRCK (G), BJÖRKMAN (G), WALDENSTRÖM (J).
Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the
liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary
stenosis and tricuspid regurgitation without septal defect), peri-
pheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type
of cyanosis.
Am. Heart. J. 1954, 47, 795-817.

- 138 - VAGNE (M), LAMBERT (A), MINAIRE (Y).
Les hormones polypeptidiques secrétées par la muqueuse gastro-intestinale. (1^o partie).
Cah. Méd. Lyon. 1972, 48, 3117-3130.
- 139 - VAGNE (M), LAMBERT (R), MINAIRE (Y).
Les hormones polypeptidiques secrétées par la muqueuse gastro-intestinale (2^o partie).
Cah. Méd. Lyon. 1972, 48, 3259-3278.
- 140 - VAN DER SLUYS VEER (J), CHOUFOER (JC), QUERIDO (A), VAN DER HEUL (RO), HOLLANDER (CF), VAN RIJSSEL (TG).
Metastasising islet cell tumor of the pancreas associated with hypoglycemia and carcinoid syndrome.
Lancet. 1964, 1, 1416-1419.
- 141 - VASSALO (G), CAPELLA (C), SOLCIA (E).
Endocrine cells of the human gastric mucosa.
Z. Zellforsch. 1971, 118, 49-67.
- 142 - VASSALLO (G), SOLCIA (E), BUSSOLATI (G), POLAK (JM), and PEARSE (AGE).
Non G cell gastrin-producing tumors of the pancreas.
Virchows Archiv. (cell pathol.) 1972, 11, 66-79.
- 143 - VERNER (JV), MORRISON (AB).
Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia.
Am. J. Med. 1958, 25, 374-380.
- 144 - WALSH (JH), GROSSMAN (MI).
Gastrin (first of two parts).
N. Engl. J. Med. 1975, 292, 1314-1334.
- 145 - WALSH (JH), GROSSMAN (MI).
Gastrin (second of two parts).
N. Engl. J. Med. 1975, 292, 1377-1384.
- 146 - WEICHERT (R), REED (R), GREECH (O).
Carcinoid-islet tumors of the duodenum.
Ann. Surg. 1967, 165, 660-669.
- 147 - WEICHERT (RF), ROTH (LM), KREMENTZ (ET), HEWITT (RL), DRAPANAS (T).
Carcinoid-islet cell tumors of the duodenum. (Report of twenty on cases).
Am. J. Surg. 1971, 121, 195-205.
- 148 - WEICHERT (RF), ROTH (LM), HARKIN (JC).
Carcinoid-islet cell tumor of the duodenum and associated multiple carcinoid tumors of the ileum.
Cancer. 1971, 27, 910-918.
- 149 - WERMER (P).
Endocrine adenomatosis and peptic ulcer in a large kindred : in herited multiple tumors and mosaic pleiotropism in man.
Am. J. Med. 1963, 35, 205-212.

- 150 - WILLIAMS (ED), SANDLER (M).
The classification of carcinoid tumours.
Lancet. 1963, I, 238-239.
- 151 - ZOLLINGER (RM), ELLISON 'EH).
Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet
cell tumors of the pancreas.
Ann. Surg. 1955, 142, 709-728.
- 152 - ZOLLINGER (RM), TOMPKINS (RK), AMERSON (JR), ENDAHL (GL), KRAFT (AR),
and MOORE (FT).
Identification of the diarrheogenic hormone associated with non-
beta islet cell tumors of the pancreas.
Ann. Surg. 1968, 168, 502-521.
- 153 - ZOLLINGER (RM), KING (DR), SANZENBACHER (LJ).
Pancreatic tumors and the first hormones.
Med. Chir. Dig. 1974, 3, 81-84.
- 154 - YALOW (RS) ; and BERSON (SA).
Radio-immunoassay of gastrin.
Gastroenterol. 1970, 58, 1-14.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	2
1ère PARTIE : RAPPEL.	
1° LA GASTRINE	4
2° METHODES D'ETUDE DES CELLULES A GASTRINE	10
3° LES CELLULES A GASTRINE	18
4° APPLICATIONS A LA PATHOLOGIE	22
a) Pathologie tumorale	23
b) Pathologie non tumorale	29
2ème PARTIE : NOS TROIS OBSERVATIONS.	
1° OBSERVATION N° 1	31
2° OBSERVATION N° 2	39
3° OBSERVATION N° 3	47
3ème PARTIE : COMMENTAIRES SUR NOS TROIS CAS D'ORDRE SYNTHETIQUE.	
1° REVUE DE LA LITTERATURE : Gastrinomes silencieux antroduodénaux et pancréatiques	57
2° PRINCIPAUX CARACTERES COMMUNS DES GASTRINOMES SILEN- CIEUX	60
3° COMPARAISON AVEC LES CARACTERES DES GASTRINOMES FONCTIONNELS :	
- typiques	68
- atypiques	68
4ème PARTIE : HISTOGENESE	72
5ème PARTIE : PATHOGENIE	82
6ème PARTIE : PERSPECTIVES OFFERTES PAR LE DEMEMBREMENT FONCTIONNEL DES CARCINOIDES	85
CONCLUSIONS	95
BIBLIOGRAPHIE	97

